Table of Contents

1 背景及び概観 7
1.1 物理的化学的特性 7
1.2 製剤の開発 8
1.2.1 概観及び根拠 8
1.3 生物薬剤学試験 9
1.3.1 概観及び根拠 9
1.3.2 生体試料分析法 10
2 個々の試験結果の要約 11
2.1 絶対的バイオアベイラビリティ 11
2.1.1 TPX-0005-09 試験 11
2.2 食事の影響 13
2.2.1 TPX-0005-01 (TRIDENT-1)試験 13
2.2.2 TPX-0005-11 試験 19
2.2.3 TPX-0005-14 試験 22
3 全試験を通しての結果の比較と解析 29
3.1 相対的バイオアベイラビリティ 29
3.1.1 製剤変更の影響 29
3.1.2 食事の影響 31
3.2 絶対的バイオアベイラビリティ 32
3.3 被験者間及び被験者内変動 34
4 結論 36
5 付録 37

List Of Tables

Table 1.2.1-1: 臨床試験で使用した Repotrectinib の製剤及び原薬のロット番号 8

Table 1.3.1-1: 臨床生物薬剤学試験..... 10

Table 1.3.2-1: 分析法バリデーションの要約..... 11

Table 2.1.1-1: Repotrectinib 160 mg Generation 1 製剤を単回経口投与後に [^{14}C]-Repotrectinib 100 µg を IV 投与したときの Repotrectinib の PK パラメータの要約 13

Table 2.2.1-1: Repotrectinib 40 mg、80 mg 又は 160 mg Generation 1 製剤を改変空腹条件下又は食後投与したときの Repotrectinib の PK パラメータの要約..... 18

Table 2.2.1-2: 用量で調整して併合した PK パラメータに基づく食事の影響の統計解析の要約 18

Table 2.2.2-1: Repotrectinib 160 mg Generation 1 カプセル剤を空腹時又は食後に単回投与したときの Repotrectinib の PK パラメータの要約 21

Table 2.2.2-2: Repotrectinib 160 mg Generation 1 カプセル剤を空腹時又は食後に単回投与したときの血漿中 Repotrectinib の PK パラメータの統計学的比較の要約 21

Table 2.2.3-1: Repotrectinib 160 mg Generation 1 製剤又は Generation 2 製剤を空腹時に単回投与したときの Repotrectinib の PK パラメータの要約 24

Table 2.2.3-2: Repotrectinib 160 mg Generation 1 製剤又は Generation 2 製剤を空腹時に単回投与したときの血漿中 Repotrectinib の PK パラメータの統計学的比較の要約..... 24

Table 2.2.3-3: Repotrectinib 160 mg Generation 2 製剤を空腹時又は食後（高脂肪食又は低脂肪食）に単回投与したときの Repotrectinib の PK パラメータの要約 27

Table 2.2.3-4: Repotrectinib 160 mg Generation 2 製剤を空腹時又は食後（高脂肪食又は低脂肪食）に単回投与したときの血漿中 Repotrectinib の PK パラメータの統計学的比較の要約..... 28

Table 3.1.1-1: 相対的バイオアベイラビリティ試験（TPX-0005-14 試験）で Repotrectinib 160 mg を空腹時に単回投与したときの Repotrectinib の PK パラメータの要約..... 30

Table 3.1.2-1: 食事の影響試験（TPX-0005-01 試験の第 1b 相、TPX-0005-11 試験及び TPX-0005-14 試験）で Repotrectinib 160 mg を単回経口投与したときの Repotrectinib の PK パラメータの平均値（SD）の要約 32

Table 3.2-1: TPX-0005-09 試験の Part B の経口吸収率の推定値（マスバランス試験） 34

Table 3.3-1: 健康成人の C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} の被験者間変動及び被験者内変動（TPX-0005-11 試験及び TPX-0005-14 試験） 35

Table 5-1: 臨床生物薬剤学試験 37

Table 5-2: 生物薬剤学試験で得られた Repotrectinib 単回投与後の薬物動態パラメータ 38

List Of Figures

Figure 2.1.1-1: Repotrectinib 160 mg Generation 1 製剤を単回経口投与後に [^{14}C]-Repotrectinib 100 µg を IV 投与したときの血漿中 Repotrectinib 濃度の平均値（SD）（線形及び片対数スケール）..... 12

Figure 2.2.1-1: Repotrectinib 40 mg、80 mg 又は 160 mg Generation 1 カプセル剤を改変空腹条件下又は食後に単回投与したときの血漿中 Repotrectinib 濃度の平均値（SD）（線形及び片対数スケール）..... 15

Figure 2.2.2-1: Repotrectinib 160 mg Generation 1 カプセル剤を空腹時又は食後に単回投与したときの血漿中 Repotrectinib 濃度の平均値（SD）（線形及び片対数スケール）..... 20

Figure 2.2.3-1: Repotrectinib 160 mg Generation 1 製剤及び Generation 2 製剤を空腹時に単回投与したときの血漿中 Repotrectinib 濃度の平均値（SD）（線形及び片対数スケール）..... 23

Figure 2.2.3-2: Repotrectinib 160 mg Generation 2 製剤を空腹時又は食後（高脂肪食又は低脂肪食）に単回投与したときの血漿中 Repotrectinib 濃度の平均値（SD）（線形及び片対数スケール）..... 26

用語及び略号一覧

略号	英語	日本語
ANOVA	analysis of variance	分散分析
AUC	area under the concentration-time curve	血漿中濃度時間曲線下面積
AUC_{inf}	area under the concentration-time curve from time zero to infinity	投与 0 時間から無限時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
AUC_{last}	area under the concentration-time curve calculated to the last observable concentration	投与 0 時間から濃度測定可能最終時点までの濃度時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BCS	Biopharmaceutics Classification System	生物薬剤学分類システム
BE	bioequivalence	生物学的同等性
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
CL/F	apparent oral clearance	経口クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CMC	chemistry, manufacturing and controls	化学、製造及び品質管理
CV	coefficient of variation	変動係数
DP	drug product	製剤
DS	drug substance	原薬
E-R	exposure-response	曝露－反応
F	absolute bioavailability	絶対的バイオアベイラビリティ
FE	food effect	食事の影響
GMR	geometric mean ratio	幾何平均値比
ID	identifier	識別子
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry	国際純正・応用化学連合
IV	intravenous	静脈内
LC/AMS	liquid chromatography- accelerator mass spectrometry	液体クロマトグラフィー加速器質量分析
LC/MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LSM	least squares mean	最小二乗平均値
MSE	mean squared error	平均二乗誤差
P-gp	p-glycoprotein	p-糖タンパク質
PK	pharmacokinetics	薬物動態

略号	英語	日本語
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
QC	quality control	品質管理
RP2D	recommended phase 2 dose	第 2 相試験の推奨用量
SD	standard deviation	標準偏差
$t_{1/2}$	terminal T-half	消失半減期
TBM	to-be-marketed	市販予定
T_{max}	time to reach C_{max}	最高血漿中濃度到達時間
V_{ss}	volume of distribution at steady-state	定常状態の分布容積
V_z/F	apparent volume of distribution	見かけの分布容積

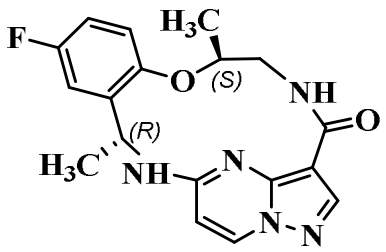
1 背景及び概観

本概要では、Repotrectinib の製剤開発、分析法及び生物薬剤学試験の結果の概観を提示する。生物薬剤学試験では、異なる製剤の相対的バイオアベイラビリティ及び Repotrectinib の曝露量に対する食事の影響について記述する。

本概要には、健康成人を対象とした 3 つの生物薬剤学試験及び固形癌患者を対象とした first-in-human 試験での食事の影響を評価したサブスタディの結果が含まれる。3 つの生物薬剤学試験の内訳は、Repotrectinib カプセル剤の単回経口投与時のバイオアベイラビリティ、マスバランス、薬物動態及び代謝を評価した TPX-0005-09 試験、高脂肪食が Repotrectinib の薬物動態に及ぼす影響を評価した TPX-0005-11 試験並びに Generation 2 製剤と Generation 1 製剤の生物学的同等性及び食事の影響を評価した TPX-0005-14 試験であった。First-in-human 試験である TPX-0005-01 試験（TRIDENT-1 試験）では、サブスタディとして予備的な食事の影響を評価した。

1.1 物理的化学的特性

IUPAC に基づく Repotrectinib の原薬（(3*R*,11*S*)-6-Fluoro-3,11-dimethyl-10-oxa-2,13,17,18,21-pentaazatetracyclo[13.5.2.0^{4,9}.0^{18,22}]docosa-1(21),4,6,8,15(22),16,19-heptaen-14-one）の構造式を以下に示す。



Repotrectinib の分子式は $C_{18}H_{18}FN_5O_2$、分子量は 355.37（無水物）である。白色～類白色の粉末で融解しない。約[redacted]°C で[redacted]し、その他の熱事象が生じる。

Repotrectinib は[redacted]化合物であり、生理学的 pH の範囲で pH 非依存的に 0.006～0.008 mg/mL の溶解度を示し、水にほとんど溶けない。37°C の人工腸液での Repotrectinib の溶解度は、摂食時の人工腸液（pH 5.0）で [redacted] mg/mL、空腹時の人工腸液（pH 6.5）で [redacted] mg/mL であった（M3、2.S.1.3 項）。

Repotrectinib は in vitro で高膜透過性を示し、健康成人を対象とした絶対的バイオアベイラビリティ試験及びマスバランス試験の結果から、Repotrectinib の吸収は中程度以上であることが示唆された（2.1.1 項及び 3.2 項参照）。

1.2 製剤の開発

1.2.1 概観及び根拠

Repotrectinib 即放性カプセル剤 40 mg（Generation 1、治験で用いられた製剤）が開発・製造され、TRIDENT-1 試験で使用された。RP2D（160 mg を 1 日 1 回最初の 14 日間投与、その後 160 mg を 1 日 2 回に増量）を Generation 1 製剤で投与する場合、1 日に 4～8 カプセル投与することとなる。[redacted]

[redacted]製剤組成は CMC モジュールに示した（M2.3.P.2 項）。

臨床試験で使用した製剤及び原薬の情報の要約を Table 1.2.1-1 に示す。なお、本申請では、治験で用いられた製剤である Generation 1 経口カプセル剤（含量：40 mg）を市販予定製剤とする。

Table 1.2.1-1: 臨床試験で使用した Repotrectinib の製剤及び原薬のロット番号

Clinical Study Number	DP Strength	DP Batch Number Bulk/Packaged	Formulation Reference	DS Batch Number
TPX-0005-01 (TRIDENT-1)	40 mg	[redacted]	Generation 1	CML-[redacted]
	40 mg	[redacted]	Generation 1	CML-[redacted]
	40 mg	[redacted]	Generation 1	CML-[redacted]
	40 mg	[redacted]	Generation 1	CML-[redacted]
	40 mg	[redacted]	Generation 1	CML-[redacted]
	40 mg	[redacted]	Generation 1	CML-[redacted]
	40 mg	[redacted]	Generation 1	CML-[redacted]
	40 mg	[redacted]	Generation 1	FP-[redacted]
	40 mg	[redacted]	Generation 1	CPG [redacted] (Batch [redacted])
	40 mg	[redacted]	Generation 1	CPG [redacted] (Batch [redacted])
	40 mg	[redacted]	Generation 1	CPG [redacted] (Batch [redacted])
	40 mg	[redacted]	Generation 1	CPG [redacted] (Batch [redacted]) CPG [redacted] (Batch [redacted]) CPG [redacted] (Batch [redacted])
	40 mg	[redacted]	Generation 1	[redacted]
	40 mg	[redacted]	Generation 1	CPG [redacted] (Batch [redacted]) CPG [redacted] (Batch [redacted]) CPG [redacted] (Batch [redacted])
	40 mg	[redacted]	Generation 1	FP-[redacted]
	40 mg	[redacted]	Generation 1	[redacted]
	40 mg	[redacted]	Generation 1	CPG [redacted] (Batch [redacted]), CPG [redacted] (Batch [redacted])

Table 1.2.1-1: **臨床試験で使用した Repotrectinib の製剤及び原薬のロット番号**

Clinical Study Number	DP Strength	DP Batch Number Bulk/Packaged	Formulation Reference	DS Batch Number
TPX-0005-09 Part A	2 µg/mL	[redacted]	Intravenous Solution	G[redacted]/FP-[redacted]
(Absolute Bioavailability Study)	40 mg	[redacted]	Generation 1	CML-[redacted]
TPX-0005-11 (Food-Effect Study)	40 mg	[redacted]	Generation 1	CML-[redacted]
TPX-0005-14 (Bioequivalence and Food-Effect Study)	40 mg	[redacted]	Generation 1	CPG [redacted] (Batch [redacted])
	160 mg	[redacted]	Generation 2	CPG [redacted] (Batch [redacted]) CPG [redacted] (Batch [redacted]) CPG [redacted] (Batch [redacted])
Allocated for clinical supplies	10 mg	[redacted]	Generation 1	CPG [redacted] (Batch [redacted])
	40 mg	[redacted]	Generation 1	CPG [redacted] (Batch [redacted])
	40 mg	[redacted]	Generation 1	CPG [redacted] (Batch [redacted]) CPG [redacted] (Batch [redacted])
	40 mg	[redacted]	Generation 1	CPG [redacted] (Batch [redacted])

Source: TPX-0005-01 Phase 1 CSR Appendix 16.1.7, TPX-0005-01 Phase 2 CSR Appendix 16.1.7, TPX-0005-09 CSR Table 1, TPX-0005-11 CSR Section 9.4.3, TPX-0005-14 CSR Section 9.4.3, M3 Table 3.2.P.5.4-2
DP = drug product; DS = drug substance.

1.3 生物薬剤学試験

1.3.1 概観及び根拠

本概要で要約した臨床生物薬剤学試験を Table 1.3.1-1 及び Table 5-1 に示す。さらなる詳細は 2 項及び各試験の治験総括報告書（M5.3）に示す。Table 1.3.1-1 に示した試験に加えて、TRIDENT-1 試験で検討した予備的な食事の影響を評価するサブスタディについて本概要で考察する。

Table 1.3.1-1: 臨床生物薬剤学試験

Study Number (Section of Module 2.7.1)	Number of Subjects	Study Description	Dosage
TPX-0005-09 Part A (Section 2.1.1) Absolute bioavailability	7	Non-randomized, 2-treatment, fixed-sequence study in healthy subjects	Single dose of repotrectinib: • IV: 100 µg [^{14}C]-repotrectinib, with 500 nCi radioactivity, fasted • Oral: 160 mg capsules (4 × 40 mg Generation 1), fasted
TPX-0005-09 Part B (Module 2.7.2) Mass balance, Pharmacokinetics, and Metabolism	7	Non-randomized, single dose study in healthy subjects	Single dose of repotrectinib: • Oral: 160 mg [^{14}C]-repotrectinib suspension with approximately 100 µCi of radioactivity
TPX-0005-11 (Section 2.2.2) Food-effect	14	Randomized, 2-period, 2-treatment, single-dose, crossover study in healthy subjects	Single oral dose of repotrectinib: • A (reference): 160 mg capsules (4 × 40 mg Generation 1), fasted • B (test): 160 mg capsules (4 × 40 mg Generation 1), fed, high-fat meal
TPX-0005-14 (Section 2.2.3) Bioequivalence and Food-effect	36	Randomized, 3-period, 4-treatment, single-dose, crossover study in healthy subjects	Single oral dose of repotrectinib: • A (reference for BE): 160 mg capsules (4 × 40 mg Generation 1), fasted • B (test for BE, reference for FE): 160 mg capsule (1 × 160 mg Generation 2), fasted • C (test for FE): 160 mg capsule (1 × 160 mg Generation 2), fed, high-fat meal • D (test for FE): 160 mg capsule (1 × 160 mg Generation 2), fed, low-fat meal

BE = bioequivalence; FE = food effect; IV = intravenous.

1.3.2 生体試料分析法

ヒト血漿及び尿中 Repotrectinib 濃度測定のための LC/MS/MS 法並びにヒト血漿中[^{14}C]-Repotrectinib 濃度測定のための LC/AMS 法が開発され、バリデートされた。

さらに、in vivo で Repotrectinib の 3 つのエナンチオマーへの変換がないことを確認するために、Repotrectinib とその 3 つのエナンチオマーを分析するための LC/MS/MS 法の適格性が評価された［MC19B-0244（M5.3.1.4-16）］。

ヒト血漿中 Repotrectinib 濃度について、Incurred sample reanalysis を TPX-0005-01 試験、TPX-0005-09 試験、TPX-0005-10 試験、TPX-0005-11 試験及び TPX-0005-14 試験で実施した。

分析法バリデーションの要約を Table 1.3.2-1 に示す。

Table 1.3.2-1: 分析法バリデーションの要約

Species and Matrix	Method ID	Analyte	Calibration Curve Range	QC sample		Clinical Study
				Accuracy	Precision	
Human plasma	[redacted]*	Repotrectinib	1.00 to 1000 ng/mL	-7.00% to -3.80%	Inter-assay ≤ 7.66%	TPX-0005-01 (TRIDENT-1) TPX-0005-10 TPX-0005-11 TPX-0005-14
	[redacted]*	Repotrectinib	1.00 to 1000 ng/mL	-5.6% to 0.3%	Inter-assay ≤ 6.7%	TPX-0005-01 (TRIDENT-1)
	[redacted]	Repotrectinib	1.00 to 1000 ng/mL	-0.907% to 2.13%	Inter-assay ≤ 6.10%	TPX-0005-09
	[redacted]	[^{14}C]-Repotrectinib	0.0166 to 4.00 dpm/mL	-2.6% to -0.2%	Inter-assay ≤ 18.8%	TPX-0005-09
Human urine	[redacted]	Repotrectinib	0.500 to 500 ng/mL	-8.30% to 3.51%	Inter-assay ≤ 13.8%	TPX-0005-09

Source: M5.3.1.4-4 Section 3.0, M5.3.1.4-10 Section 1, M5.3.1.4-12 Method Validation Summary, M5.3.1.4-15 Table 1, M5.3.1.4-13 Method Validation Summary
ID = identifier; QC = quality control.
*: These assays were cross-validated with QC samples and the relative difference was within ± 11.5%.

2 個々の試験結果の要約

2.1 絶対的バイオアベイラビリティ

2.1.1 TPX-0005-09 試験

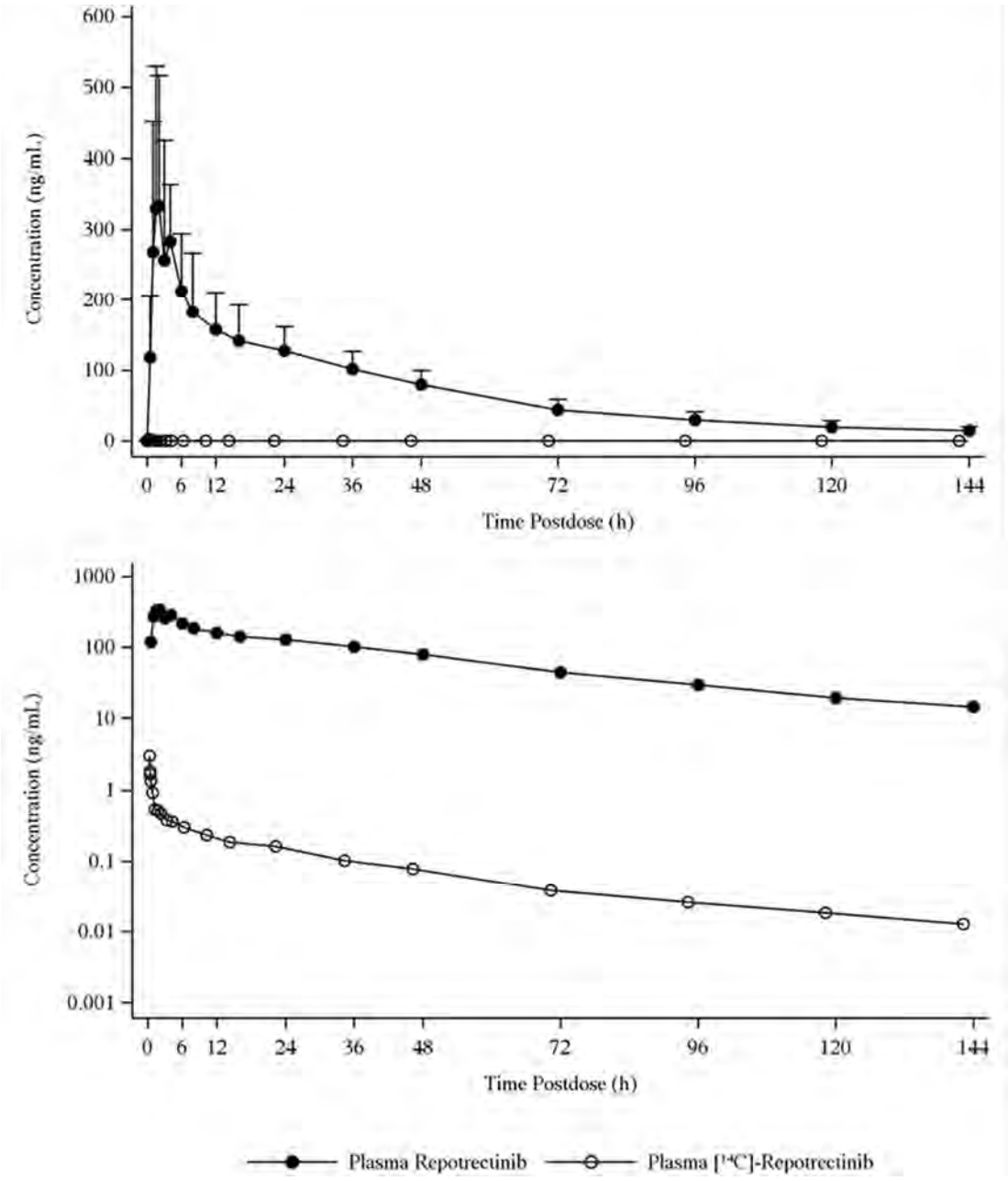
本試験は、健康成人男性 7 例を対象とした非ランダム化、2 パート、固定順序クロスオーバー、第 1 相試験であり、単回経口投与時のバイオアベイラビリティ、マスバランス、薬物動態及び代謝を評価した（TPX-0005-09 試験）。本試験の Part A の主要目的は、Repotrectinib 160 mg を Generation 1 カプセル剤で経口投与後に [^{14}C]-Repotrectinib を IV 投与し、Repotrectinib の絶対的バイオアベイラビリティを明らかにすること、並びに安全性及び忍容性を評価することであった。Part B ではマスバランス、薬物動態及び代謝について評価した。本項では Part A の薬物動態の結果のみ記載し、Part B の結果は M2.7.2、2.2.2 項に記載する。

Part A の Day 1（10 時間以上の絶食後の朝）に、被験者に Repotrectinib 160 mg を Generation 1 カプセル剤で単回経口投与した。経口投与から 1.75 時間後に、[^{14}C]-Repotrectinib 100 µg（[^{14}C]-Repotrectinib 約 500 nCi の放射能を含む）を 15 分かけて単回 IV 投与した（経口投与の T_{max} の予測時点である 2 時間後に投与終了）。Repotrectinib 及び[^{14}C]-Repotrectinib の血漿中濃度測定用の血液サンプルは、投与前から投与後 144 時間まで採取した。

結果

Repotrectinib 経口及び IV 投与後の血漿中 Repotrectinib 濃度時間プロファイルを Figure 2.1.1-1 に、Repotrectinib の PK パラメータを Table 2.1.1-1 に示す。AUC_{inf}により評価した Generation 1 製剤の絶対的バイオアベイラビリティの平均値は 45.7%（範囲：35.1%～65.2%）であった。

Figure 2.1.1-1: **Repotrectinib 160 mg Generation 1 製剤を単回経口投与後に [^{14}C]-Repotrectinib 100 µg を IV 投与したときの血漿中 Repotrectinib 濃度の平均値（SD）（線形及び片対数スケール）**



Source: TPX-0005-09 CSR Figure 14.2.1-1a
IV = intravenous; SD = standard deviation.

Note: Treatment: 160 mg oral dose repotrectinib + 100 µg IV dose [^{14}C]-repotrectinib (number of subjects = 7)

Table 2.1.1-1: Repotrectinib 160 mg Generation 1 製剤を単回経口投与後に [^{14}C]-Repotrectinib 100 µg を IV 投与したときの Repotrectinib の PK パラメータの要約

Dose (Formulation)	N	AUC_{inf} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h)	V_{ss} (L)	F (%)
160 mg Oral (Capsule)	7	10400 (28.5)	420 (38.9)	2.00 (1.00, 4.00)	36.2 (15.5)	-	-	45.7 (19.6)
100 µg IV (Solution)	7	12.9 (14.9)	3.00 (20.0)	0.25 (0.25, 0.25)	32.5 (18.6)	7.04 (14.0)	264 (22.3)	-

Source: TPX-0005-09 CSR Table 14.2.1-2a
AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; CL = total plasma clearance; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; F = absolute bioavailability; IV = intravenous; N = number of subjects; - = not applicable; PK = pharmacokinetics; $t_{1/2}$ = apparent terminal elimination half-life; T_{max} = time of the maximum observed concentration; V_{ss} = volume of distribution at steady state.
Geometric mean (geometric CV%) statistics are presented; median (minimum, maximum) for T_{max}.

2.2 食事の影響

2.2.1 TPX-0005-01 (TRIDENT-1)試験

本試験の目的及び対象被験者については M2.7.2、2.1 項に記載し、ここでは予備的な食事の影響を評価したサブスタディの方法及び結果のみ記載する。本サブスタディは、第 1 相、オープンラベル、2 群 2 期クロスオーバー試験であった（TPX-0005-01 試験）。

Cycle 0 Day -7 及び Cycle 1 Day 1 に、空腹又は食後条件下で Repotrectinib を単回経口投与した。

- 空腹時投与（対照）：改変空腹条件下（水以外の飲食を投与 1 時間前～投与 2 時間後まで禁止）で Repotrectinib（40 mg、80 mg 又は 160 mg）を Generation 1 カプセル剤で単回経口投与
- 食後投与（被験）：10 時間以上の絶食後の朝かつ高脂肪食の摂取開始 30 分後に Repotrectinib（40 mg、80 mg 又は 160 mg）を Generation 1 カプセル剤で単回経口投与（投与後少なくとも 2 時間は絶食）

血漿中 Repotrectinib 濃度測定用の血液サンプルを投与前から投与後 72 時間まで採取した。

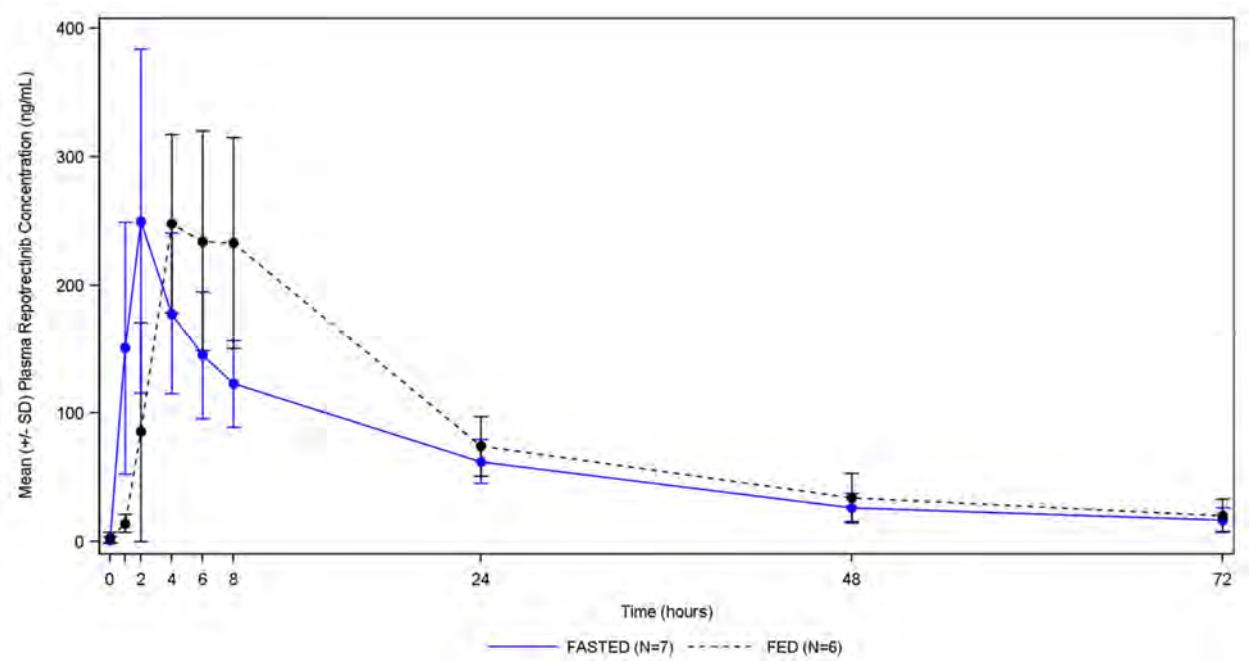
結果

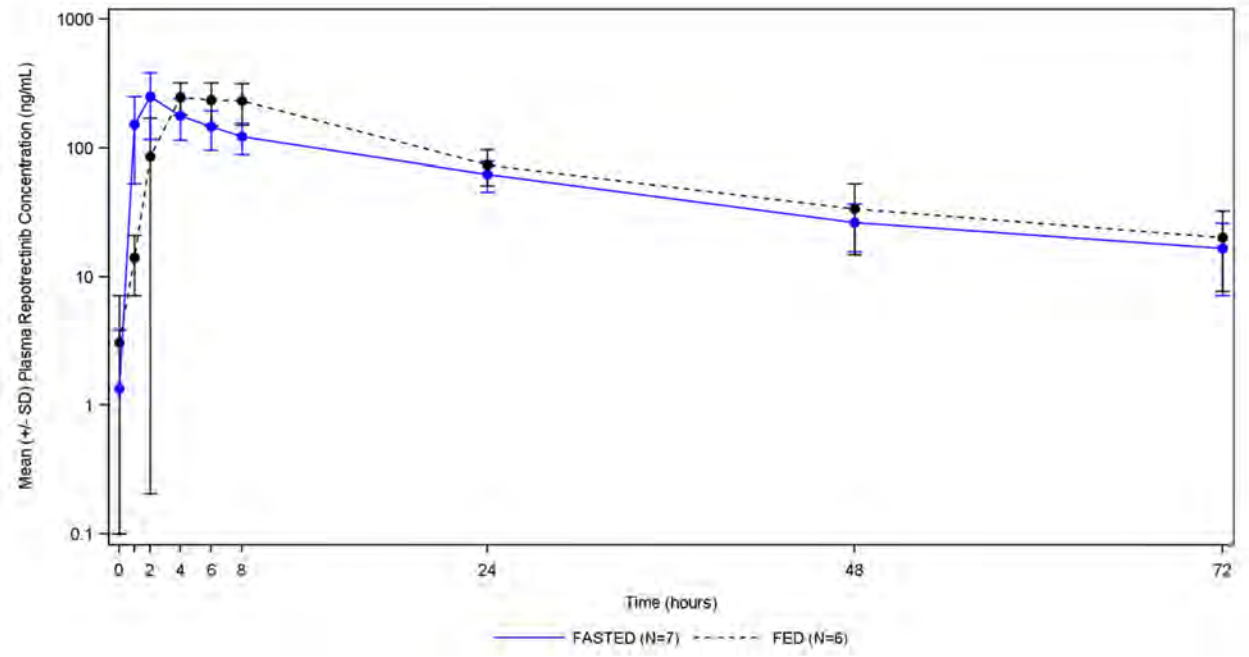
Repotrectinib 40 mg、80 mg 又は 160 mg を Generation 1 カプセル剤で改変空腹条件下又は食後に投与したときの血漿中 Repotrectinib 濃度時間プロファイルを Figure 2.2.1-1 に示す。Repotrectinib の PK パラメータを Table 2.2.1-1 に示す。改変空腹条件下投与と比べて食後投与では概して、T_{max} は遅延し、C_{max} は増加した。用量で調整して併合した PK パラメータに基づく食事の影響の統計解析の要約を Table 2.2.1-2 に示す。用量で調整した AUC_{last}、AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何平均値比（食後投与／改変空

腹条件下投与）（90% CI）はそれぞれ 127.4%（114.4%～141.9%）、123.0%（110.0%～137.4%）及び 115.1%（96.9%～136.7%）であった。改変空腹条件下投与と比べて食後投与では曝露量が増加したが、その差は固形癌患者の個体間変動の範囲内であることから、臨床的な意味はないと考えられた。

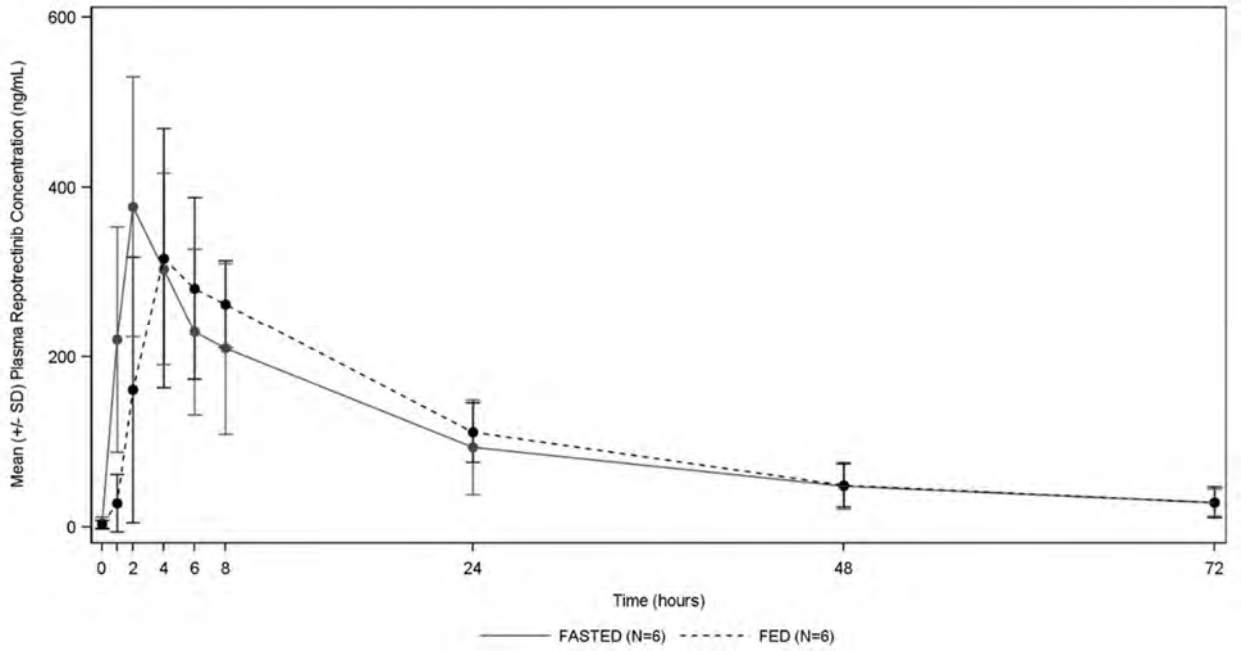
Figure 2.2.1-1: **Repotrectinib 40 mg、80 mg 又は 160 mg Generation 1 カプセル剤を改変空腹条件下又は食後に単回投与したときの血漿中 Repotrectinib 濃度の平均値（SD）（線形及び片対数スケール）**

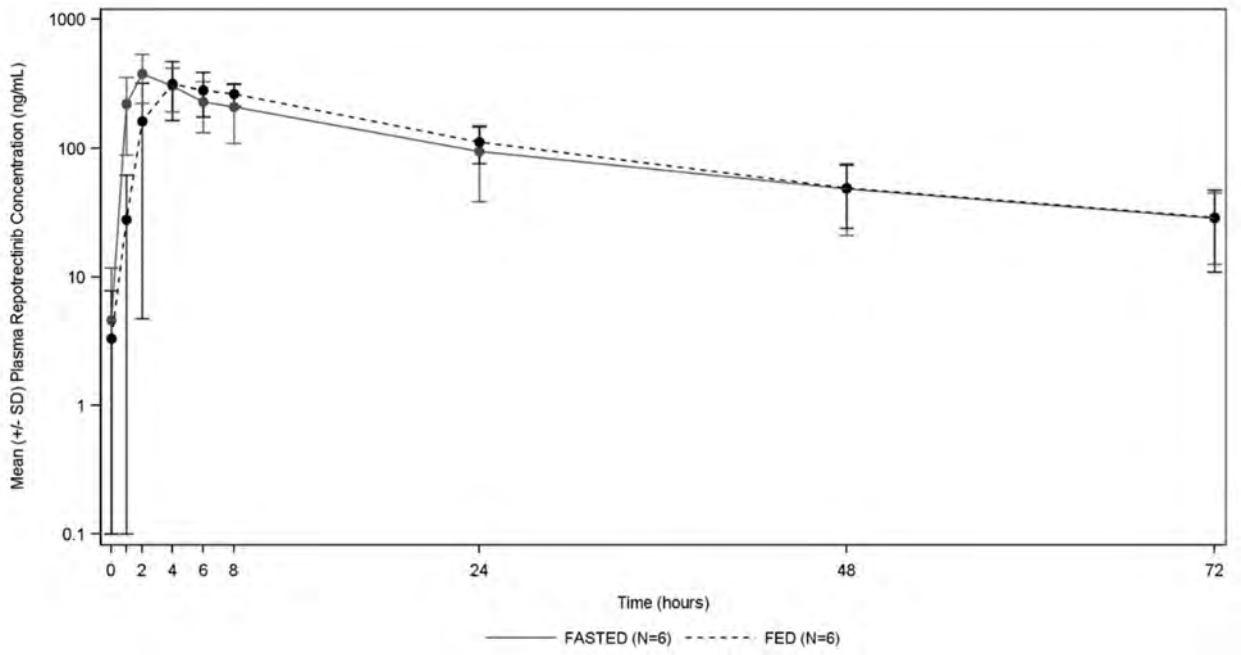
40 mg



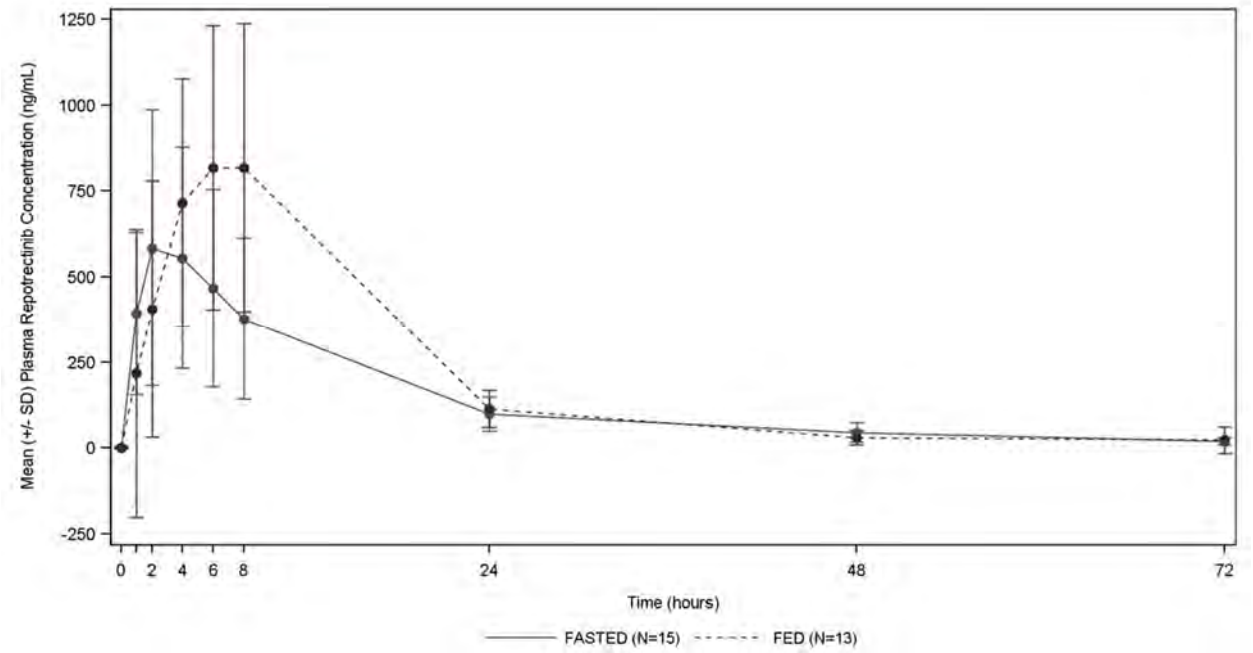


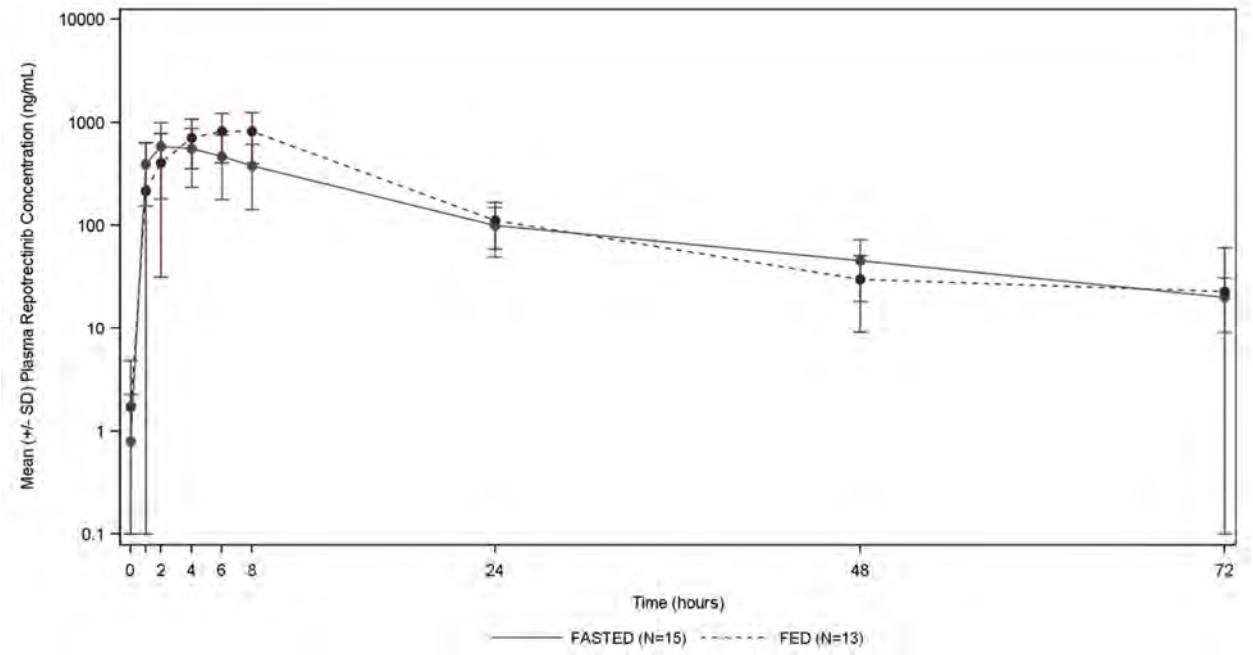
80 mg


Mean (+/- SD) Plasma Repotrectinib Concentration (ng/mL)
600
400
200
0
0 2 4 6 8 24 48 72
Time (hours)
FASTED (N=6)
FED (N=6)


Mean (+/- SD) Plasma Repotrectinib Concentration (ng/mL)
1000
100
10
1
0.1
0 2 4 6 8 24 48 72
Time (hours)
FASTED (N=6)
FED (N=6)

160 mg





Source: TPX-0005-01 Phase 1 CSR Appendix 16.5 Figure 14.3.1.3
N = number of subjects; SD = standard deviation.

Table 2.2.1-1: Repotrectinib 40 mg、80 mg 又は 160 mg Generation 1 製剤を改変空腹条件下又は食後投与したときの Repotrectinib の PK パラメータの要約

Dose	Food Status	N	AUC_{last} (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
40 mg	Fasted	7	4000 (25.3)	4600 (29.9)	278 (36.3)	2.00 (1.10, 4.05)	22.2 (40.5)	8.70 (29.9)	279 (27.6)
	Fed	6	5180 (30.0)	5920 (36.4)	280 (17.8)	6.06 (4.10, 8.08)	24.0 (34.5)	6.76 (36.4)	234 (26.0)
80 mg	Fasted	6	6480 (36.1)	7630 (36.2)	395 (28.5)	2.04 (1.97, 8.08)	28.8 (20.0)	10.5 (36.2)	436 (45.5)
	Fed	6	6940 (29.9)	7900 (36.1)	341 (30.6)	4.03 (1.97, 8.18)	23.7 (23.1)	10.1 (36.1)	346 (18.7)
160 mg	Fasted	14 *	8220 (58.3)	8920 (62.7) [a]	645 (51.3)	2.16 (0.95, 4.08)	20.2 (32.8) [b]	17.9 (62.7) [a]	485 (71.4) [a]
	Fed	13	11200 (51.5)	11100 (52.2) [a]	932 (53.5)	5.97 (1.10, 8.35)	15.5 (22.9) [a]	14.4 (52.2) [a]	321 (60.3) [a]

Source: TPX-0005-01 Phase 1 CSR Appendix 16.5 Table 14.4.5
AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of last measurable concentration; CL/F = apparent total clearance after oral administration; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; N = number of subjects; PK = pharmacokinetics; $t_{1/2}$ = apparent terminal elimination half-life; T_{max} = time of the maximum observed concentration; V_z/F = apparent volume of distribution during terminal elimination phase after oral administration.
Geometric mean (geometric CV%) statistics are presented; median (minimum, maximum) for T_{max}.

[a] n = 12.
[b] n = 13.
* 1004-008 は改変空腹条件下で PK パラメータを算出するのに十分なデータが得られなかったため、PK パラメータを算出しなかった。

Table 2.2.1-2: 用量で調整して併合した PK パラメータに基づく食事の影響の統計解析の要約

Parameter (Unit)	N/n	Fasted (Reference) Geometric LSM	Fed (Test) Geometric LSM	GMR Test/Reference (%)	90% CI (%)
AUC_{last}/Dose (ng·h/mL/mg)	28/24	66.14	84.26	127.4	(114.4, 141.9)
AUC_{inf} /Dose (ng·h/mL/mg)	28/21	74.12	91.13	123.0	(110.0, 137.4)
C_{max} /Dose (ng/mL/mg)	28/24	4.869	5.603	115.1	(96.9, 136.7)

Source: TPX-0005-01 Phase 1 CSR Appendix 16.5 Table 14.4.6
AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = peak drug

concentration; GMR = geometric mean ratio; LSM = least squares mean; N = population size; n = sample size; PK = pharmacokinetics.
PK parameters were dose normalized.

2.2.2 TPX-0005-11 試験

本試験は、健康成人男性 14 例を対象として Repotrectinib 単回投与時の薬物動態に対する高脂肪食の影響を評価する第 1 相、オープンラベル、ランダム化、2 群 2 期クロスオーバー試験であった（TPX-0005-11 試験）。

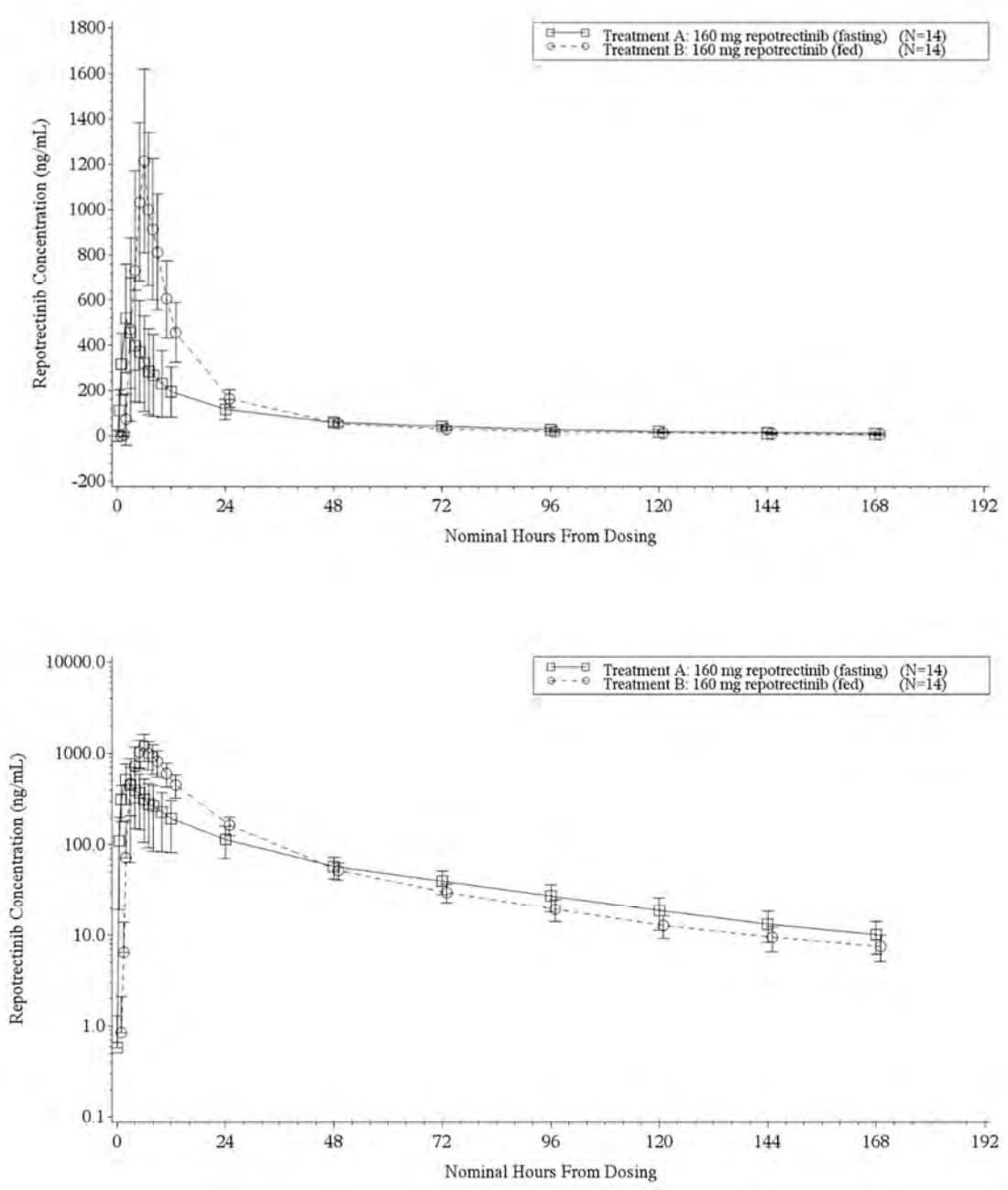
- 投与 A（対照）：空腹時に Generation 1 製剤 160 mg（40 mg カプセル × 4）を単回投与
- 投与 B（被験）：食後（高脂肪食後）に Generation 1 製剤 160 mg（40 mg カプセル × 4）を単回投与

第 1 期の Day 1 に被験者を投与 AB 又は投与 BA の 2 つの投与順序のうちの 1 つにランダム化し、各投与期の Day 1 に治験薬を投与した（投与間のウォッシュアウト期間は 14 日間）。血漿中 Repotrectinib 濃度測定用の血液サンプルを各投与期の Repotrectinib 投与後 168 時間まで経時的に採取した。

結果

Repotrectinib 160 mg を Generation 1 カプセル剤で空腹時又は食後に投与したときの血漿中 Repotrectinib 濃度時間プロファイルを Figure 2.2.2-1 に示す。Repotrectinib の PK パラメータを Table 2.2.2-1 に示す。空腹時投与と比べて食後投与では、T_{max} は遅延し、C_{max} の平均値は増加した。AUC_{last}、AUC_{inf}及びC_{max}の幾何平均値比（食後投与／空腹時投与）（90% CI）はそれぞれ、162.36%（141.28%～186.59%）、156.17%（136.76%～178.34%）及び 248.93%（209.83%～295.32%）であり、幾何平均値比の 90% CI は、いずれも生物学的同等性の基準である 80%～125%の範囲外であった（Table 2.2.2-2）。

Figure 2.2.2-1: **Repotrectinib 160 mg Generation 1 カプセル剤を空腹時又は食後に単回投与したときの血漿中 Repotrectinib 濃度の平均値（SD）（線形及び片対数スケール）**



Source: TPX-0005-11 CSR Figure 14.2.2.1 and 14.2.2.2
N = number of subjects; SD = standard deviation.
Note: Treatment B is shifted to the right for ease of reading.

Table 2.2.2-1: Repotrectinib 160 mg Generation 1 カプセル剤を空腹時又は食後に単回投与したときの Repotrectinib の PK パラメータの要約

Treatment	N	AUC_{last} (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
A (Fasted)	14	9971 (38.8)	10710 (37.0)	498.2 (50.6)	2.00 (1.00, 4.00)	47.31 (7.82)	15.86 (5.76)	1090 (437)
B (Fed)	14	16190 (18.0)	16720 (17.6)	1240 (32.2)	5.00 (2.00, 7.00)	47.88 (7.77)	9.70 (1.58)	671.2 (166)

Source: TPX-0005-11 CSR Table 14.2.1.3 and Table 14.2.1.4
AUC = area under the plasma concentration-time curve; AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; CL/F = apparent total plasma clearance; C_{max} = peak drug concentration; CV = coefficient of variation; N = number of observations; PK = pharmacokinetics; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = terminal half-life; T_{max} = time to reach maximum (peak) observed plasma drug concentration; V_z/F = apparent volume of distribution.
Treatment A: 160 mg repotrectinib (4 x 40 mg capsules) administered following an overnight fast of at least 10 hours
Treatment B: 160 mg repotrectinib (4 x 40 mg capsules) administered 30 minutes after the start of high-fat meal
AUCs and C_{max} are presented as geometric mean (geometric CV%); T_{max} values are presented as median (minimum, maximum); other parameters are presented as arithmetic mean (SD).

Table 2.2.2-2: Repotrectinib 160 mg Generation 1 カプセル剤を空腹時又は食後に単回投与したときの血漿中 Repotrectinib の PK パラメータの統計学的比較の要約

Parameter (Unit)	Treatment A Fasted - Reference (N = 14) Geometric LSM	Treatment B Fed – Test (N = 14) Geometric LSM	GMR Test/Reference (%)	90% CI (%)	Intra-subject CV (%)
AUC_{last} (ng·h/mL)	9970.5	16189	162.36	141.28, 186.59	20.87
AUC_{inf} (ng·h/mL)	10707	16721	156.17	136.76, 178.34	19.90
C_{max} (ng/mL)	498.2	1240	248.93	209.83, 295.32	25.78

Source: TPX-0005-11 CSR Table 14.2.1.9
ANOVA = analysis of variance; AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = peak drug concentration; CV = coefficient of variation; GMR = geometric mean ratio; LSM = least squares mean; MSE = mean squared error; N = number of observations used in the analysis; PK = pharmacokinetics.
Treatment A: 160 mg repotrectinib (4 x 40 mg capsules) administered following an overnight fast of at least 10 hours
Treatment B: 160 mg repotrectinib (4 x 40 mg capsules) administered 30 minutes after the start of high-fat meal
Parameters were ln-transformed prior to analysis.
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100 x (test/reference)

Intra-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[MSE]-1), where MSE = Residual variance from the ANOVA.

2.2.3 TPX-0005-14 試験

本試験は、健康成人男性 36 例を対象として、Repotrectinib の Generation 2 製剤と Generation 1 製剤の生物学的同等性及び食事の影響を評価する、第 1 相、オープンラベル、ランダム化、3 期、4 投与クロスオーバー試験であった（TPX-0005-14 試験）。

- 投与 A（生物学的同等性評価の対照）：空腹時に Generation 1 製剤 160 mg（40 mg カプセル × 4）を単回投与
- 投与 B（生物学的同等性評価の被験、食事の影響評価の対照）：空腹時に Generation 2 製剤 160 mg（160 mg カプセル × 1）を単回投与
- 投与 C（食事の影響評価の被験）：食後（高脂肪食後）に Generation 2 製剤 160 mg（160 mg カプセル × 1）を単回投与
- 投与 D（食事の影響評価の被験）：食後（低脂肪食後）に Generation 2 製剤 160 mg（160 mg カプセル × 1）を単回投与

36 例が登録され、全例が生物学的同等性を評価する A 及び B の投与を受けることとし、食事の影響評価については高脂肪食及び低脂肪食を評価する C 及び D の投与群にそれぞれ 18 例ずつ振り分けた。第 1 期の Day 1 に、被験者を 12 の投与順序（ABC、BCA、CAB、CBA、ACB、BAC、ABD、BDA、DAB、DBA、ADB 又は BAD）のうちの 1 つにランダム化した。各投与期の Day 1 に、治験薬を投与した（投与間のウォッシュアウト期間は 14 日間）。血漿中 Repotrectinib 濃度測定用の血液サンプルを Repotrectinib の各投与後 168 時間まで経時的に採取した。

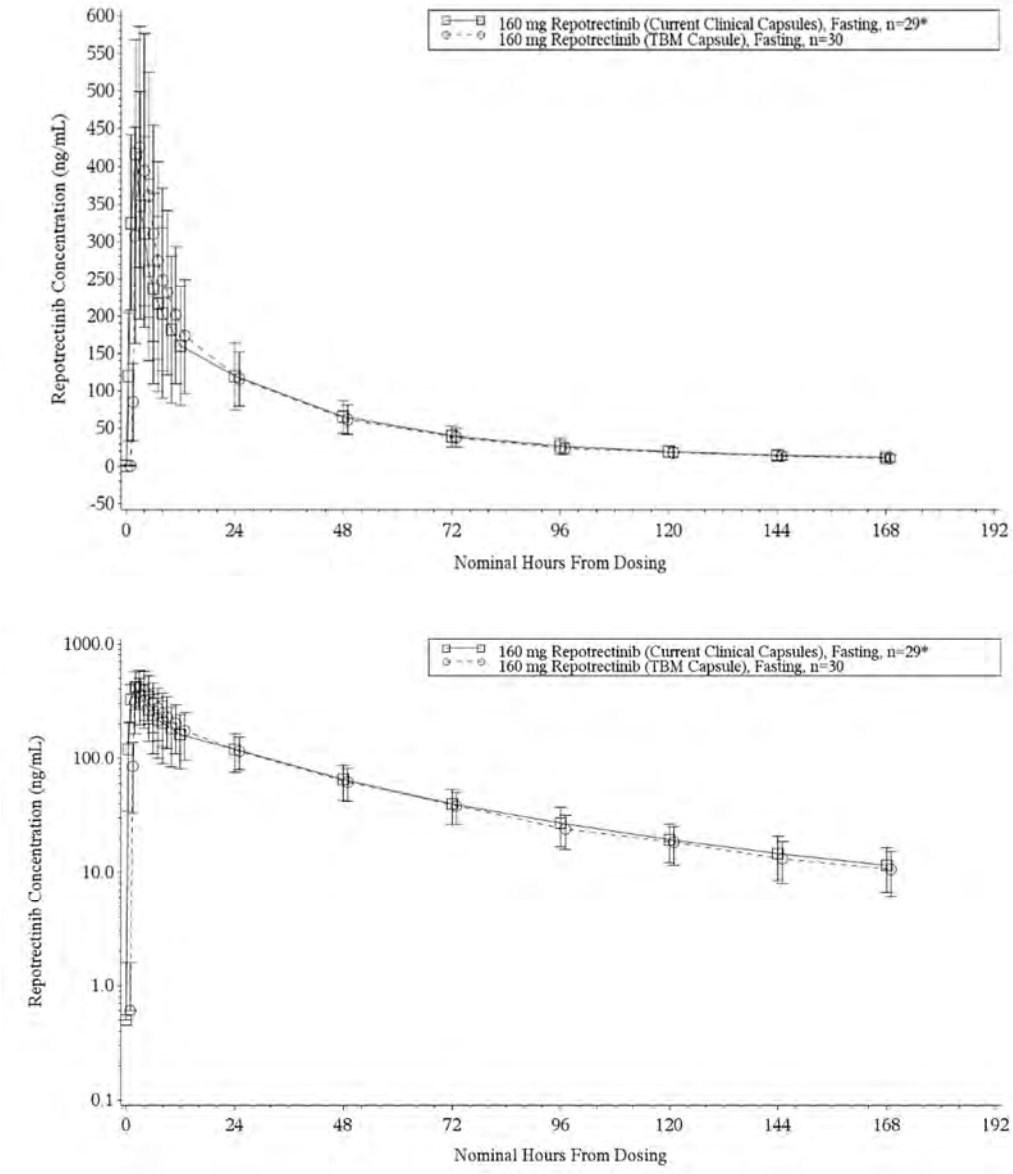
結果

投与 A 及び投与 B を完了した 26 例を生物学的同等性評価対象とした。投与 B 及び投与 C を完了した 15 例を高脂肪食の影響評価対象とし、投与 B 及び投与 D を完了した 13 例を低脂肪食の影響評価対象とした。

生物学的同等性評価

Repotrectinib 160 mg Generation 1 製剤と Generation 2 製剤を空腹時に単回投与したときの血漿中 Repotrectinib 濃度時間プロファイルを Figure 2.2.3-1 に示す。Generation 1 製剤と Generation 2 製剤の Repotrectinib の曝露量は同程度であった（Table 2.2.3-1）。AUC_{last}、AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何平均値比の 90% CI は 80%～125%の範囲内であったことから、Generation 2 製剤（160 mg カプセル × 1）は Generation 1 製剤（40 mg カプセル × 4）と生物学的に同等であると判断された（Table 2.2.3-2）。

Figure 2.2.3-1: **Repotrectinib 160 mg Generation 1 製剤及び Generation 2 製剤を空腹時に単回投与したときの血漿中 Repotrectinib 濃度の平均値（SD）（線形及び片対数スケール）**



Source: TPX-0005-14 CSR Figure 14.2.2.1 and Figure 14.2.2.3
n = number of subjects; PK = pharmacokinetics; SD = standard deviation; TBM = to-be-marketed**.
Note: Current Clinical Capsule and TBM Capsule refer to Generation 1 and Generation 2 capsules, respectively.
160 mg Repotrectinib (Generation 2), Fasting is shifted to the right for ease of reading.
*One subject is excluded from 160 mg Repotrectinib (Generation 1) due to incomplete PK samples.
**日本では Generation 1 が市販予定製剤である。

Table 2.2.3-1: Repotrectinib 160 mg Generation 1 製剤又は Generation 2 製剤を空腹時に単回投与したときの Repotrectinib の PK パラメータの要約

Treatment	N	AUC_{last} (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
Treatment A	29	9539 (32.5)	10450 (32.8)	453 (27.2)	2.00 (1.00, 5.06)	53.9 (19.1)	15.3 (32.8)	1192 (36.1)
Treatment B	30	9677 (27.6)	10510 (27.0)	476 (30.1)	2.00 (1.00, 5.03)	50.9 (17.1)	15.2 (27.0)	1119 (31.2)

Source: TPX-0005-14 CSR Table 14.2.1.5 and Table 14.2.1.6
AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; CL/F = apparent total plasma clearance; C_{max} = peak drug concentration; CV = coefficient of variation; N = number of observations; PK = pharmacokinetics; $t_{1/2}$ = terminal half-life; T_{max} = time to reach maximum (peak) observed plasma drug concentration; V_z/F = apparent volume of distribution.
Treatment A: An oral 160 mg dose of repotrectinib (4 x 40 mg Generation 1 capsules), under fasted conditions
Treatment B: An oral 160 mg dose of repotrectinib (1 x 160 mg Generation 2 capsule), under fasted conditions
Geometric mean (geometric CV%) statistics are presented; median (minimum, maximum) for T_{max}.

Table 2.2.3-2: Repotrectinib 160 mg Generation 1 製剤又は Generation 2 製剤を空腹時に単回投与したときの血漿中 Repotrectinib の PK パラメータの統計学的比較の要約

Parameter (Unit)	Treatment A (Generation 1 Capsules), (Reference) N = 26 Geometric LSM	Treatment B (Generation 2 Capsule), (Test) N = 26 Geometric LSM	GMR Test/Reference (%)	90% CI (%)	Intra-subject CV (%)
AUC_{last} (ng·h/mL)	9346	9665	103.41	97.21 – 110.01	12.94
AUC_{inf} (ng·h/mL)	10250	10540	102.89	97.26 – 108.85	11.77
C_{max} (ng/mL)	443.7	463.9	104.56	95.03 – 115.05	20.13

Source: TPX-0005-14 CSR Table 14.2.1.17
ANOVA = analysis of variance; AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = peak drug concentration; CV = coefficient of variation; GMR = geometric mean ratio; LSM = least squares mean; MSE = mean squared error; N = number of subjects with a calculable parameter in both the test and reference treatment; PK = pharmacokinetics.
Treatment A: An oral 160 mg dose of repotrectinib (4 x 40 mg Generation 1), under fasted conditions (reference)
Treatment B: An oral 160 mg dose of repotrectinib (1 x 160 mg Generation 2), under fasted conditions (test)
Parameters were ln-transformed prior to analysis.
Geometric least-squares means (LSM) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100 x (test/reference)

Intra-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[MSE]-1), where MSE = Residual variance from the ANOVA.

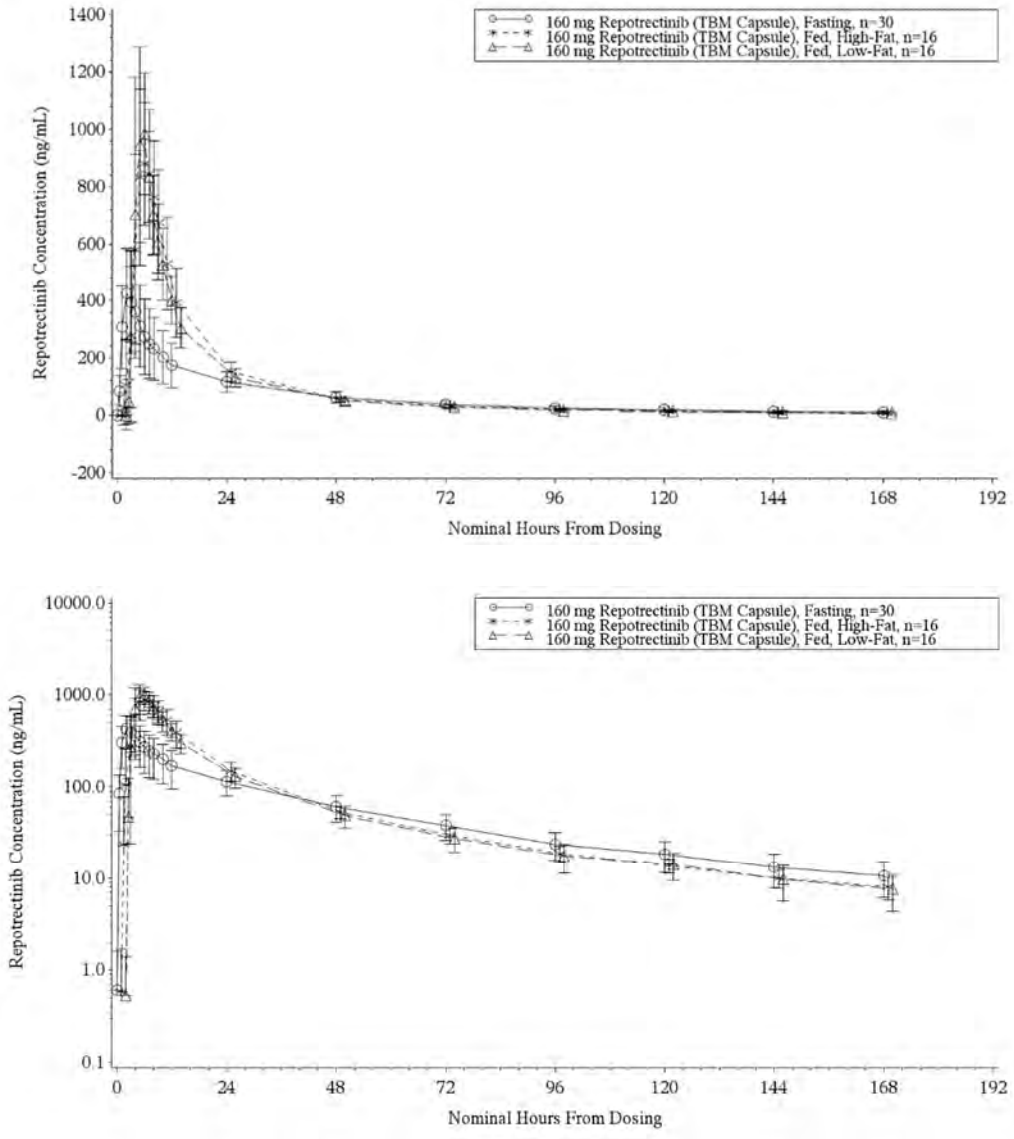
食事の影響評価

Repotrectinib 160 mg Generation 2 製剤を空腹時又は食後（高脂肪食又は低脂肪食）に単回投与したときの血漿中 Repotrectinib 濃度時間プロファイルを Figure 2.2.3-2 に示す。PK 及び統計解析の結果を Table 2.2.3-3 及び Table 2.2.3-4 に要約する。

高脂肪食後に Repotrectinib 160 mg（Generation 2 製剤）を投与したとき、空腹時に Repotrectinib 160 mg（Generation 2 製剤）を投与したときに対する血漿中 Repotrectinib の AUC_{last}、AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何平均値比（90% CI）はそれぞれ 147.35%（135.93%～159.74%）、141.54%（130.92%～153.03%）及び 210.16%（184.63%～239.23%）であった。

低脂肪食後に Repotrectinib 160 mg（Generation 2 製剤）を投与したとき、空腹時に Repotrectinib 160 mg（Generation 2 製剤）を投与したときに対する血漿中 Repotrectinib の AUC_{last}、AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何平均値比（90% CI）はそれぞれ 141.70%（129.76%～154.75%）、135.83%（124.74%～147.89%）及び 224.20%（194.69%～258.19%）であった。

Figure 2.2.3-2: **Repotrectinib 160 mg Generation 2 製剤を空腹時又は食後（高脂肪食又は低脂肪食）に単回投与したときの血漿中 Repotrectinib 濃度の平均値（SD）（線形及び片対数スケール）**



Source: TPX-0005-14 CSR Figure 14.2.2.2 and 14.2.2.4
n = number of subjects; SD = standard deviation; TBM = to-be-marketed*.
160 mg Repotrectinib (TBM Capsule), Fed, High-Fat and 160 mg Repotrectinib (TBM Capsule), Fed, Low-Fat are shifted to the right for ease of reading.
*日本では Generation 1 が市販予定製剤である。

Table 2.2.3-3: Repotrectinib 160 mg Generation 2 製剤を空腹時又は食後（高脂肪食又は低脂肪食）に単回投与したときの Repotrectinib の PK パラメータの要約

Treatment	N	AUC_{last} (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
Treatment B	30	9677 (27.6)	10510 (27.0)	476 (30.1)	2.00 (1.00, 5.03)	50.9 (17.1)	15.2 (27.0)	1119 (31.2)
Treatment C	16	14220 (19.5)	14820 (19.6)	999 (20.9)	5.00 (2.00, 8.00)	51.6 (10.9)	10.8 (19.6)	803.6 (19.6)
Treatment D	16	13430 (18.2)	14030 (18.8)	1050 (23.2)	4.00 (1.99, 5.01)	53.3 (16.7)	11.4 (18.8)	877.3 (19.4)

Source: TPX-0005-14 CSR Table 14.2.1.6, Table 14.2.1.7, and Table 14.2.1.8

AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; CL/F = apparent total plasma clearance; C_{max} = peak drug concentration; CV = coefficient of variation; N = number of observations; PK = pharmacokinetics; $t_{1/2}$ = terminal half-life; T_{max} = time to reach maximum (peak) observed plasma drug concentration; V_z/F = apparent volume of distribution.

Treatment B: An oral 160 mg dose of repotrectinib (1 x 160 mg Generation 2 capsule), under fasted conditions

Treatment C: An oral 160 mg dose of repotrectinib (1 x 160 mg Generation 2 capsule), 30 minutes after the start of a high-fat meal

Treatment D: An oral 160 mg dose of repotrectinib (1 x 160 mg Generation 2 capsule), 30 minutes after the start of a low-fat meal

Geometric mean (geometric CV%) statistics are presented; median (minimum, maximum) for T_{max}.

Table 2.2.3-4: Repotrectinib 160 mg Generation 2 製剤を空腹時又は食後（高脂肪食又は低脂肪食）に単回投与したときの血漿中 Repotrectinib の PK パラメータの統計学的比較の要約

Parameter (Unit)	Treatment B Fasted Reference (N = 15) Geometric LSM	Treatment C High-Fat Meal, Fed Test (N = 15) Geometric LSM	GMR Test/Reference (%)	90% CI (%)	Intra-subject CV (%)
AUC_{last} (ng·h/mL)	9596	14140	147.35	135.93 – 159.74	12.95
AUC_{inf} (ng·h/mL)	10410	14740	141.54	130.92 – 153.03	12.51
C_{max} (ng/mL)	470.3	988.4	210.16	184.63 – 239.23	20.93

Parameter (Unit)	Treatment B Fasted Reference (N = 15) Geometric LSM	Treatment D Low-Fat Meal, Fed Test (N = 13) Geometric LSM	GMR Test/Reference (%)	90% CI (%)	Intra-subject CV (%)
AUC_{last} (ng·h/mL)	9596	13600	141.70	129.76 – 154.75	12.95
AUC_{inf} (ng·h/mL)	10410	14150	135.83	124.74 – 147.89	12.51
C_{max} (ng/mL)	470.3	1054	224.20	194.69 – 258.19	20.93

Source: TPX-0005-14 CSR Table 14.2.1.18 and Table 14.2.1.19
ANOVA = analysis of variance; AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = peak drug concentration; CV = coefficient of variation; GMR = geometric mean ratio; LSM = least squares mean; MSE = mean squared error; N = number of subjects with a calculable parameter in both the test and reference treatment; PK = pharmacokinetics.
Treatment B: An oral 160 mg dose of repotrectinib (1 x 160 mg Generation 2 capsule), under fasted conditions (reference)
Treatment C: An oral 160 mg dose of repotrectinib (1 x 160 mg Generation 2 capsule), 30 minutes after the start of a high-fat meal (test)
Treatment D: An oral 160 mg dose of repotrectinib (1 x 160 mg Generation 2 capsule), 30 minutes after the start of a low-fat meal (test)
Parameters were ln-transformed prior to analysis.
Geometric least-squares means (LSM) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100 x (test/reference)
Intra-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[MSE]-1), where MSE = Residual variance from the ANOVA.

3 全試験を通しての結果の比較と解析

生物薬剤学試験で得られた薬物動態パラメータを Table 5-2 に示す。

3.1 相対的バイオアベイラビリティ

3.1.1 製剤変更の影響

Generation 1 製剤（40 mg カプセル）より高含量の Generation 2 製剤（160 mg カプセル）を開発し、Generation 2 製剤（160 mg カプセル × 1）の曝露量を Generation 1 製剤（40 mg カプセル × 4）と比較する、健康成人を対象とした相対的バイオアベイラビリティ試験（TPX-0005-14 試験）を実施した。空腹時に Repotrectinib 160 mg を単回投与したときの Repotrectinib の PK パラメータを Table 3.1.1-1 に示す。AUC_{last}、AUC_{inf}及びC_{max}の幾何平均値比の 90% CI が生物学的同等性の基準である 80%～125%の範囲内であったことから、Generation 2 製剤は Generation 1 製剤と生物学的に同等であると判断された（Table 2.2.3-2）。

Table 3.1.1-1: **相対的バイオアベイラビリティ試験（TPX-0005-14 試験）で Repotrectinib 160 mg を空腹時に単回投与したときの Repotrectinib の PK パラメータの要約**

Study ID	Dose (mg)	Formulation	N	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
TPX-0005-14	160	Capsule (Generation 1)	29	2.00 (1.00, 5.06)	468 (125)	10020 (3276)	10970 (3547)	54.9 (11.2)
	160	Capsule (Generation 2)	30	2.00 (1.00, 5.03)	495 (139)	10030 (2754)	10870 (2881)	51.7 (8.98)

Source: TPX-0005-14 CSR Table 14.2.1.5 and Table 14.2.1.6
AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; C_{max} = peak drug concentration; ID = identifier; N = number of observations; PK = pharmacokinetics; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = apparent first order terminal elimination half-life; T_{max} = time to reach maximum observed concentration.
Arithmetic mean (SD) statistics are presented; median (minimum, maximum) for T_{max}.

3.1.2 食事の影響

Repotrectinib の薬物動態に対する食事の影響を評価するために、相対的バイオアベイラビリティを評価する 3 つの単回投与試験（固形癌患者対象の 1 試験、健康成人対象の 2 試験）を実施した。TRIDENT-1 試験のサブスタディは、クロスオーバー試験で、Repotrectinib 40 mg、80 mg 及び 160 mg を Generation 1 カプセル剤で改変空腹条件下（水以外の飲食を投与 1 時間前～投与 2 時間後まで禁止）又は食後条件下（10 時間以上の絶食後かつ高脂肪食の摂取開始 30 分後に投与）で投与し、高脂肪食の影響を評価した。食後投与では、曝露量にわずかな増加がみられたが、その増加量は個体間変動範囲内であった（Table 2.2.1-2）。TRIDENT-1 試験では、当初、被験者は改変空腹条件下で Repotrectinib を投与することとしていたが、予備的な食事の影響を評価するサブスタディでの結果を考慮し、第 2 相では食事の有無にかかわらず Repotrectinib を投与するよう治験実施計画書を改定した。

さらに、健康成人を対象に Generation 1 製剤（TPX-0005-11 試験）及び Generation 2 製剤（TPX-0005-14 試験）について食事の影響試験を実施した。Generation 1 製剤及び Generation 2 製剤のいずれにも食事の影響が認められ、食後投与では空腹時投与と比べて C_{max} 及び AUC_{inf} が増加した。高脂肪食を摂取したときの曝露量を空腹時に投与したときと比較したところ、C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値比（高脂肪食後投与/空腹時投与）（90% CI）はそれぞれ、Generation 1 製剤では 248.93%（209.83%～295.32%）及び 156.17%（136.76%～178.34%）、Generation 2 製剤では 210.16%（184.63%～239.23%）及び 141.54%（130.92%～153.03%）であった。低脂肪食でも同様の影響が認められ、Generation 2 製剤での C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値比（低脂肪食後投与/空腹時投与）（90% CI）はそれぞれ、224.20%（194.69%～258.19%）及び 135.83%（124.74%～147.89%）であった。

食事の影響を評価する 3 つの試験の PK 解析の結果を Table 3.1.2-1 に示す。

健康成人を対象とした食事の影響を評価する 2 つの試験ではいずれも、Repotrectinib は 10 時間以上の絶食後の空腹時に投与し、投与後 4 時間まで絶食とした。一方、予備的な食事の影響を評価する試験では、Repotrectinib の投与 1 時間前～投与 2 時間後まで水以外の飲食を禁止とした。37°C の人工腸液での Repotrectinib の溶解度は、摂食時の人工腸液（pH 5.0）で 0.102 mg/mL、空腹時の人工腸液（pH 6.5）で 0.017 mg/mL であった（M3、2.S.1.3 項）。胃内容排出時間は約 1.5～2 時間であることから、改変空腹条件下投与では消化管に食物残渣が存在する可能性があり、これにより Repotrectinib の溶解性が高まり、食事の影響が小さくなった可能性がある。

異なる食事条件が PK 並びに有効性及び安全性に及ぼす影響を評価した PPK 解析及び E-R 解析は、M2.7.2、3.2 項及び M2.7.2、3.3.2.1 項に示す。

Table 3.1.2-1: **食事の影響試験（TPX-0005-01 試験の第 1b 相、TPX-0005-11 試験及び TPX-0005-14 試験）で Repotrectinib 160 mg を単回経口投与したときの Repotrectinib の PK パラメータの平均値（SD）の要約**

Study ID	Dose (mg)	Formulation	N	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)
TPX-0005-01 (Phase 1b)	160	Capsule (Generation 1), modified fasted	14 *	2.16 (0.95, 4.08)	720 (371)	9220 (4120)	10100 (4470) [a]
	160	Capsule (Generation 1), fed (high fat-meal)	13	5.97 (1.10, 8.35)	1040 (460)	12300 (4920)	12300 (5060) [a]
TPX-0005-11	160	Capsule (Generation 1), fasted	14	2.00 (1.00, 4.00)	553 (257)	10630 (3870)	11350 (3943)
	160	Capsule (Generation 1), fed (high fat-meal)	14	5.00 (2.00, 7.00)	1299 (419)	16440 (3125)	16970 (3200)
TPX-0005-14	160	Capsule (Generation 2), fasted	30	2.00 (1.00, 5.03)	495 (139)	10030 (2754)	10870 (2881)
	160	Capsule (Generation 2), fed (Low-fat meal)	16	4.00 (1.99, 5.01)	1078 (272)	13640 (2437)	14260 (2625)
	160	Capsule (Generation 2), fed (High-fat meal)	16	5.00 (2.00, 8.00)	1019 (215)	14470 (2854)	15090 (3003)

Source: TPX-0005-01 Phase 1 CSR Appendix 16.5 Table 14.4.5, TPX-0005-11 CSR Table 14.2.1.3 and Table 14.2.1.4, TPX-0005-14 CSR Table 14.2.1.6, Table 14.2.1.7, and Table 14.2.1.8

AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; C_{max} = peak drug concentration; ID = identifier; N = number of subjects; PK = pharmacokinetics; SD = standard deviation; T_{max} = time to reach maximum observed concentration.

Arithmetic mean (SD) statistics are presented; median (minimum, maximum) for T_{max}.

[a] n = 12.

* 1004-008 は改変空腹条件下で PK パラメータを算出するのに十分なデータが得られなかったため、PK パラメータを算出しなかった。

3.2 絶対的バイオアベイラビリティ

Repotrectinib の吸収について、健康成人に[^{14}C]-Repotrectinib を IV 投与したマイクロドーズ試験（TPX-0005-09 Part A）並びにマスバランス及び代謝試験（TPX-0005-09 Part B）のデータ、及び Caco-2 細胞を用いた in vitro の膜透過性データにより評価した。

非臨床データ

Repotrectinib は in vitro で高膜透過性を示した。Caco-2 細胞を用いた Repotrectinib（10 μM）の膜透過性は、頂端膜側から基底膜側（A to B）方向で 5.7×10^{-6} cm/s、基底膜側から頂端膜側（B to A）方向で 41.4×10^{-6} cm/s であった。Repotrectinib は P-gp の基質であり、また、BCRP の基質である可能性が高い。ベラパミル（P-gp 阻害剤）存在下での Repotrectinib の膜透過性は、A to B 方向で 15.3×10^{-6} cm/s、B to A 方向で 16.3×10^{-6} cm/s であり、高膜透過性の対照薬剤であるワルファリン（A to B 方向：25.0×10^{-6} cm/s、B to A 方向：17.7×10^{-6} cm/s）に匹敵した。これらの結果より Repotrectinib は高膜透過性であることが示された［Report 00106（M4.2.2.6-1）］。

臨床データ

健康成人を対象とした IV マイクロドーズ試験（TPX-0005-09 試験）での絶対的経口バイオアベイラビリティは 45.7%であり、吸収は中程度以上であると考えられる。

さらに、マスバランス及び代謝試験（TPX-0005-09 試験）のデータから、Repotrectinib の吸収は中程度以上であることが示された。当該試験のデザイン及び結果の詳細については、M2.7.2、2.2.2 項に示す。マスバランス及び代謝試験の結果から、吸収に関して以下の内容が明らかになった。

投与放射能の平均 31.66%が便から代謝物として回収されたことは、吸収後の代謝及びその後の腸管への排泄を示している。したがって、吸収された薬物の最小量は、おおむね尿中の放射能（4.59%）及び便中の酸化代謝物の放射能（31.66%）の合計として推定可能である（Table 3.2-1）。合計 36.25%の放射能は、吸収された薬物量を表し、これは全身で生体内変換を受けた後に尿及び便中に代謝物として排泄又は尿中に未変化体のまま排泄されたものであると考えられる。尿及び便からの放射能の総回収率の平均値が 86.83%であり、そのうちの少なくとも 36.25%の薬物量が吸収されたと考えると、経口投与後の吸収率は少なくとも 41.75%であると推定される。

上述の非臨床及び臨床データに基づき要約すると、Repotrectinib の経口投与後の吸収は中程度以上であることが示唆された。全体的なデータに基づき、Repotrectinib は BCS クラス II の化合物の基準に合致する。

Table 3.2-1: TPX-0005-09 試験の Part B の経口吸収率の推定値（マスバランス試験）

	Percent Dose Relative to Administered Repotrectinib	Total Recovery
Total radioactivity excreted in urine (unchanged drug and metabolites) [pooled metabolite profiling urine sample]	4.59%	-
Total metabolite radioactivity in feces [pooled metabolite profiling fecal sample]	31.66%	-
Total radioactivity in urine and attributed to metabolites in feces [pooled metabolite profiling samples]	36.25%	-
Total radioactivity in pooled urine and fecal samples that were profiled	-	86.83%
Estimated % absorption[a]	41.75%	-

Source: TPX-0005-09 CSR appendix 16.2.9 Report 8442748

[a] The estimated % absorption was calculated by dividing the total urine radioactivity and fecal radioactivity attributed to metabolites in pooled samples used for profiling by the total radioactivity in those samples.

3.3 被験者間及び被験者内変動

健康成人を対象とした生物薬剤学試験（TPX-0005-11 試験及び TPX-0005-14 試験）において、Repotrectinib の曝露量の変動係数（%CV）に基づく被験者間変動は、異なる製剤を通して C_{max} で 20.9%～50.6%、AUC_{last} で 18.0%～38.8%、AUC_{inf} で 17.6%～37.0%であった（Table 3.3-1）。同様に、%CV に基づく被験者内変動も小さく、C_{max} で 20.1%～25.8%、AUC_{last} で 12.9%～20.9%、AUC_{inf} で 11.8%～19.9%であった。

Table 3.3-1: 健康成人の C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} の被験者間変動及び被験者内変動（TPX-0005-11 試験及び TPX-0005-14 試験）

Study ID	Dose (mg)	Treatment, DP batch number, Food status	N	Geometric CV%		
Inter-subject variability				**AUC_{last}**	**AUC_{inf}**	**C_{max}**
TPX-0005-11	160	Generation 1 Capsule; CBWNP; fasted	14	38.8	37.0	50.6
	160	Generation 1 Capsule; CBWNP; fed	14	18.0	17.6	32.2
TPX-0005-14	160	Generation 1 Capsule; CHMSS; fasted	29	32.5	32.8	27.2
	160	Generation 2 Capsule; CKBYK; fasted	30	27.6	27.0	30.1
	160	Generation 2 Capsule; CKBYK; fed (high-fat)	16	19.5	19.6	20.9
	160	Generation 2 Capsule; CKBYK; fed (low-fat)	16	18.2	18.8	23.2
Intra-subject variability				**AUC_{last}**	**AUC_{inf}**	**C_{max}**
TPX-0005-11	160	Generation 1 capsules, Fasted versus fed	14	20.9	19.9	25.8
TPX-0005-14	160	Generation 1 versus Generation 2 capsules	26	12.9	11.8	20.1
	160	Generation 2 capsule; Fasted versus fed (high-fat)	15	13.0	12.5	20.9
	160	Generation 2 capsule Fasted versus fed (low-fat)	13	13.0	12.5	20.9

Source: TPX-0005-11 CSR Table 14.2.1.3, Table 14.2.1.4 and Table 14.2.1.9; TPX-0005-14 CSR Table 14.2.1.5, Table 14.2.1.6, Table 14.2.1.7, Table 14.2.1.8, Table 14.2.1.17, Table 14.2.1.18 and Table 14.2.1.19
AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; C_{max} = peak drug concentration; CV = coefficient of variation; DP = drug product; ID = identifier; N = number of subjects.

4 結論

本概要に示したデータから得られた主な結論を以下に要約する。

- Repotrectinib は、BCS クラス II（低溶解性、高膜透過性）の特性を有する。
- 血漿中 Repotrectinib のバリデートされた生体試料分析法は、感度、特異性及び再現性を有している。
- 健康成人に Repotrectinib（Generation 1 カプセル剤）を高脂肪食とともに投与したとき、空腹時投与と比べて C_{max} 及び AUC_{inf} は増加し、幾何平均値比（高脂肪食後投与/空腹時投与）（90% CI）はそれぞれ、248.93%（209.83%～295.32%）及び 156.17%（136.76%～178.34%）であった（TPX-0005-11 試験）。
- Caco-2 細胞アッセイで Repotrectinib は高い膜透過性を示し、絶対的バイオアベイラビリティ試験及びマスバランス試験の結果から、Repotrectinib の吸収は中程度以上（約 50%）であると推測された（TPX-0005-09 試験）。

5 付録

Table 5-1: 臨床生物薬剤学試験

Study ID	Objective(s)	Subjects	Dose	Route	N	Formulation/Strength	Section in Module 2.7.1	Location of Report
TPX-0005-09	Absolute bioavailability (IV microdose)	Healthy subjects	160 mg, single dose	Oral	7	4x40 mg capsule 0.002 mg/mL IV solution	2.1.1	5.3.3.1-1
			0.1 mg, ^{14}C-labeled, single dose	IV infusion				
TPX-0005-11	Food effect	Healthy subjects	160 mg, single dose	Oral	14	Test: 4x40 mg capsule fed Reference: 4x40 mg capsule fasted	2.2.2	5.3.3.4-2
TPX-0005-14	Food effect Bioequivalence	Healthy subject	160 mg, single dose	Oral	36	Test for food effect: 1x160 mg capsule fed (high-fat meal) Test for food effect: 1x160 mg capsule fed (low-fat meal) Test for bioequivalence, Reference for food effect: 1x160 mg capsule fasted Reference for bioequivalence: 4x40 mg capsule fasted	2.2.3	5.3.1.2-1

ID = identifier; IV = intravenous; N = number of subjects.

Table 5-2: **生物薬剤学試験で得られた Repotrectinib 単回投与後の薬物動態パラメータ**

Dose (mg)	Formulation	N	Repotrectinib Pharmacokinetic Parameters [a]				Study ID
			T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	
Single Dose, Fasted							
40	Capsule	7	2.00 (1.10, 4.05)	293 (101)	4770 (1440)	23.7 (9.46)	TPX-0005-01 Phase 1b
80	Capsule	6	2.04 (1.97, 8.08)	409 (121)	8070 (3170)	29.3 (6.40)	TPX-0005-01 Phase 1b
160	Capsule	14 *	2.16 (0.95, 4.08)	720 (371)	10100 (4470) [b]	21.4 (9.30) [c]	TPX-0005-01 Phase 1b
160 (Part A)	Capsule	7	2.00 (1.00, 4.00)	444 (144)	10800 (3390)	36.6 (5.74)	TPX-0005-09
160	Capsule	14	2.00 (1.00, 4.00)	553 (257)	11350 (3943)	47.3 (7.82)	TPX-0005-11
160	Capsule	29	2.00 (1.00, 5.06)	468 (125)	10970 (3547)	54.9 (11.2)	TPX-0005-14
160	Capsule	30	2.00 (1.00, 5.03)	495 (139)	10870 (2881)	51.7 (8.98)	TPX-0005-14
Single Dose, Fed (Low-fat Meal)							
160	Capsule	16	4.00 (1.99, 5.01)	1078 (272)	14260 (2625)	54.0 (9.18)	TPX-0005-14

Dose (mg)	Formulation	N	Repotrectinib Pharmacokinetic Parameters [a]				Study ID
			T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	
Single Dose, Fed (High-fat Meal)							
40	Capsule	6	6.06 (4.10, 8.08)	284 (53.2)	6210 (1970)	25.2 (8.43)	TPX-0005-01 Phase 1b
80	Capsule	6	4.03 (1.97, 8.18)	352 (84.9)	8320 (2960)	24.2 (5.64)	TPX-0005-01 Phase 1b
160	Capsule	13	5.97 (1.10, 8.35)	1040 (460)	12300 (5060) [b]	15.8 (3.56) [b]	TPX-0005-01 Phase 1b
160	Capsule	14	5.00 (2.00, 7.00)	1299 (419)	16970 (3200)	47.9 (7.77)	TPX-0005-11
160	Capsule	16	5.00 (2.00, 8.00)	1019 (215)	15090 (3003)	51.9 (5.71)	TPX-0005-14

Source: TPX-0005-01 Phase 1 CSR Appendix 16.5 Table 14.4.5, TPX-0005-09 CSR Table 14.2.1-2a; TPX-0005-11 CSR Table 14.2.1.3 and Table 14.2.1.4; TPX-0005-14 CSR Table 14.2.1.5, Table 14.2.1.6, Table 14.2.1.7 and Table 14.2.1.8

AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; C_{max} = peak drug concentration; ID = identifier; N = number of subjects; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = terminal half-life; T_{max} = time to reach maximum (peak) observed plasma drug concentration.

[a] Arithmetic mean (SD) statistics are presented; median (minimum, maximum) for T_{max}.
[b] n = 12.
[c] n = 13.
* 1004-008 は改変空腹条件下で PK パラメータを算出するのに十分なデータが得られなかったため、PK パラメータを算出しなかった。

Table of Contents

1 背景及び概観 14
1.1 臨床薬理試験の概要 14
1.2 薬物動態の概要 14
1.3 ヒト生体試料を用いた試験 15
1.3.1 In vitro 膜透過性評価 17
1.3.2 蛋白結合及び血球への移行 17
1.3.3 代謝に関与する酵素 18
1.3.4 酵素阻害及び酵素誘導 18
1.3.5 薬物トランスポーター 18
1.3.5.1 トランスポーターの基質としての Repotrectinib 18
1.3.5.2 トランスポーターに対する阻害薬及び誘導薬としての Repotrectinib 18
1.3.6 キラル変換の評価 18
1.4 生体試料分析法 18
1.5 薬力学の概要 19
1.6 薬物相互作用の概要 19
1.6.1 Repotrectinib の薬物動態に及ぼす他剤の影響 19
1.6.2 他剤の薬物動態に及ぼす Repotrectinib の影響 19
1.7 特別な集団における薬物動態評価の概要 19
1.8 母集団薬物動態の概要 19
1.9 曝露－反応の概要 20
1.10 用量設定根拠の概要 20
2 個々の試験結果の要約 21
2.1 TRIDENT-1 試験 22
2.1.1 第 1a 相用量漸増試験（改変空腹条件下投与） 22
2.1.2 第 1b 相食事の影響に関するサブスタディ 27
2.1.3 第 1c 相用量漸増試験（食後条件下投与） 28
2.1.4 第 2 相パート 32
2.1.5 ミダゾラムとの薬物相互作用に関するサブスタディ 36
2.1.6 日本人患者における単回及び反復投与時の薬物動態 39
2.2 TPX-0005-09 試験 41
2.2.1 TPX-0005-09 試験パート A 41
2.2.2 TPX-0005-09 試験パート B 41
2.3 TPX-0005-10 試験 46
2.4 TPX-0005-11 試験 53
2.5 TPX-0005-14 試験 53
3 全試験を通しての結果の比較と解析 53
3.1 Repotrectinib の薬物動態の特性 54

3.1.1 Repotrectinib の吸収 54
3.1.1.1 吸収 54
3.1.1.2 バイオアベイラビリティ 54
3.1.1.3 食事の影響 54
3.1.2 Repotrectinib の分布 55
3.1.2.1 分布 55
3.1.2.2 血漿蛋白結合 55
3.1.2.3 血液／血漿濃度比 55
3.1.2.4 トランスポーター 55
3.1.3 Repotrectinib の代謝 56
3.1.3.1 Repotrectinib が酵素活性又はトランスポーター活性を変化させる可能性 57
3.1.4 キラル変換の評価 60
3.1.5 Repotrectinib の排泄 60
3.2 母集団薬物動態解析 60
3.2.1 母集団薬物動態モデル I 60
3.2.2 母集団薬物動態モデル II 61
3.3 Repotrectinib の薬物動態に及ぼす内因性及び外因性要因の影響 66
3.3.1 内因性要因の影響 66
3.3.1.1 年齢 66
3.3.1.2 性別 66
3.3.1.3 体重 66
3.3.1.4 肝機能障害 67
3.3.1.5 腎機能障害 67
3.3.1.6 人種又は民族 68
3.3.1.7 遺伝子の差異 70
3.3.1.8 妊娠又は授乳 70
3.3.2 外因性要因の影響 70
3.3.2.1 食事の影響 70
3.3.2.2 用量 75
3.4 薬物相互作用 76
3.4.1 他剤が Repotrectinib に及ぼす影響 76
3.4.1.1 CYP3A4 阻害薬が Repotrectinib に及ぼす影響 76
3.4.1.2 CYP3A4 誘導薬が Repotrectinib に及ぼす影響 76
3.4.1.3 トランスポーターが Repotrectinib に及ぼす影響 77
3.4.1.4 制酸剤が Repotrectinib に及ぼす影響 77
3.4.2 Repotrectinib が他剤に及ぼす影響 77
3.4.2.1 Repotrectinib が CYP3A4 に及ぼす影響 77
3.4.2.2 Repotrectinib が他の主要な CYP 分子種に及ぼす影響 77
3.4.2.3 Repotrectinib が UGT 分子種に及ぼす影響 77

3.4.2.4 Repotrectinib がトランスポーターに及ぼす影響 78
3.5 Repotrectinib の薬物動態パラメータの試験全体を通した比較 78
3.5.1 健康成人での薬物動態 78
3.5.2 固形癌患者での薬物動態 80
3.5.3 健康成人と標的患者集団での薬物動態の比較 84
3.5.4 用量比例性 84
3.5.4.1 用量比例性 84
3.5.4.2 反復投与 86
3.5.5 Repotrectinib に関連する薬物動態の変動 86
3.6 薬力学データ 87
3.6.1 催不整脈リスクの評価 87
3.6.1.1 TRIDENT-1 試験における催不整脈リスクの評価 87
3.6.1.2 濃度－QTc 解析 88
3.7 曝露－反応解析 92
3.7.1 有効性 92
3.7.1.1 奏効率（ORR） 93
3.7.1.2 無増悪生存期間（PFS） 96
3.7.1.3 曝露－有効性解析の結論 98
3.7.2 安全性 99
3.7.2.1 Grade 2 以上の浮動性めまい 99
3.7.2.2 Grade 2 以上の貧血 102
3.7.2.3 Grade 3 以上の試験治療下に発現した有害事象（TEAE） 105
3.7.2.4 Grade 2 以上の神経学的有害事象（NEAE） 108
3.7.2.5 有害事象による用量減量又は投与中断までの期間 111
3.7.2.6 安全性の曝露－反応解析の結論 114
3.8 用量選択及びその根拠 115
4 特別な試験 116
5 付録 117

List of Tables

Table 1.3-1: ヒト生体試料を用いた試験 16

Table 2-1: 臨床薬理及び薬物動態試験の概要 21

Table 2.1.1-1: 改変空腹条件下で Repotrectinib を単回投与したときの Day -3（Lead-in 期）における Repotrectinib の血漿中 PK パラメータの要約統計量（TRIDENT-1 試験第 1a 相） 25

Table 2.1.1-2: 改変空腹条件下で Repotrectinib を反復投与したときの Cycle 1 Day 15（定常状態）における Repotrectinib の PK パラメータの要約統計量（TRIDENT-1 試験第 1a 相） 27

Table 2.1.3-1: 食後条件下で Repotrectinib を単回投与したときの Cycle 1 Day 1 における Repotrectinib の血漿中 PK パラメータの要約統計量（TRIDENT-1 試験第 1c 相） 30

Table 2.1.3-2: 食後条件下で Repotrectinib を反復投与したときの Cycle 1 Day 15（定常状態）における Repotrectinib の血漿中 PK パラメータの要約統計量（TRIDENT-1 試験第 1c 相） 32

Table 2.1.4-1: 第 2 相パートの Exp、投与サイクル及び投与量別の血漿中 Repotrectinib 濃度（ng/mL）の要約統計量 34

Table 2.1.5-1: ミダゾラム 5 mg を単独又は Repotrectinib 160 mg の BID 反復経口投与との併用で単回経口投与したときのミダゾラムの血漿中 PK パラメータの要約統計量 38

Table 2.1.5-2: ミダゾラム 5 mg を単独又は Repotrectinib 160 mg の BID 反復投与との併用で単回経口投与したときのミダゾラムの血漿中 PK パラメータの統計学的比較 38

Table 2.1.6-1: 日本人 Lead-in コホート固形癌患者に Repotrectinib を単回投与（Day -3）及び反復投与（Cycle 1 Day 14）したときの Repotrectinib の血漿中 PK パラメータの要約統計量 41

Table 2.2.2-1: [^{14}C]-Repotrectinib 160 mg（100 µCi）を単回経口投与したときの Repotrectinib 及び総放射能の PK パラメータの要約統計量（パート B） 43

Table 2.3-1: Repotrectinib 80 mg の単独又はイトラコナゾールとの併用で単回経口投与したときの Repotrectinib の血漿中 PK パラメータの要約統計量（パート 1） 49

Table 2.3-2: Repotrectinib 80 mg の単独又はイトラコナゾールとの併用で単回経口投与したときの Repotrectinib の血漿中 PK パラメータの統計学的比較（パート 1） 50

Table 2.3-3: Repotrectinib 160 mg を単独又はリファンピシンとの併用で単回経口投与したときの Repotrectinib の血漿中 PK パラメータの要約統計量（パート 2） 52

Table 2.3-4: Repotrectinib 160 mg を単独又はリファンピシンとの併用で単回経口投与したときの Repotrectinib の血漿中 PK パラメータの統計学的比較（パート 2） 53

Table 3.2.2-1: Repotrectinib の PPK 最終モデルのパラメータ推定値 63

Table 3.3.1.3-1: 成人固形癌患者に Repotrectinib 160 mg を 14 日間 QD 投与した後に BID 投与したときの定常状態における EBE に基づく体重別曝露量（食事条件不明） 67

Table 3.3.2.1-1: Repotrectinib 160 mg を 1 日 1 回経口投与し、その後、1 回 160 mg を 1 日 2 回投与したときの特定時点での Grade 2 以上の浮動性めまいの食事条件別の累積発現確率のモデル予測値（中央値）（90% PI） 75

Table 3.3.2.2-1: 成人固形癌患者における定常状態での Repotrectinib の曝露量の用法・用量別シミュレーション（食事条件不明） 76

Table 3.5.1-1: 健康成人に Repotrectinib を単回経口投与したときの Repotrectinib の PK パラメータの要約統計量（生物薬剤学及び臨床薬理試験） 79

Table 3.5.2-1: 固形癌患者に Repotrectinib を単回投与したときの Repotrectinib の PK パラメータの要約統計量 81

Table 3.5.2-2: 固形癌患者に Repotrectinib を反復投与したときの Repotrectinib の PK パラメータの要約統計量 83

Table 3.5.4.1-1: Repotrectinib を単回投与したときの用量比例性の評価の要約 84

Table 3.7.1.1-1: ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者における奏効の曝露－反応パラメータ推定値（フルモデル） 93

Table 3.7.1.2-1: ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者における無増悪生存期間の曝露－反応パラメータ推定値（フルモデル） 96

Table 3.7.2.1-1: Grade 2 以上の浮動性めまいの曝露－反応パラメータ推定値（フルモデル） 100

Table 3.7.2.1-2: モデルを用いて予測した Repotrectinib の用法・用量別の特定時点における Grade 2 以上の浮動性めまいの累積発現確率の中央値（90% PI） 102

Table 3.7.2.2-1: Grade 2 以上の貧血の曝露－反応パラメータ推定値（フルモデル）..... 103

Table 3.7.2.2-2: モデルを用いて予測した Repotrectinib の用法・用量別の特定時点における Grade 2 以上の貧血の累積発現確率の中央値（90% PI）..... 105

Table 3.7.2.3-1: Grade 3 以上の TEAE の曝露－反応パラメータ推定値（フルモデル）..... 106

Table 3.7.2.3-2: モデルを用いて予測した Repotrectinib の用法・用量別の特定時点における Grade 3 以上の TEAE の累積発現確率の中央値（90% PI）..... 108

Table 3.7.2.4-1: Grade 2 以上の神経学的有害事象の曝露－反応パラメータ推定値（フルモデル）..... 109

Table 3.7.2.4-2: モデルを用いて予測した Repotrectinib の用法・用量別の特定時点における Grade 2 以上の神経学的有害事象の累積発現確率の中央値（90% PI）..... 111

Table 3.7.2.5-1: 有害事象による用量減量又は投与中断の曝露－反応パラメータ推定値（フルモデル）..... 112

Table 3.7.2.5-2: モデルを用いて予測した Repotrectinib の用法・用量別の特定時点における有害事象による用量減量又は投与中断の累積発現確率の中央値（90% PI）..... 114

List of Figures

Figure 2.1.1-1: 改変空腹条件下で Repotrectinib を単回投与したときの Day -3（Lead-in 期）における Repotrectinib の平均（± SD）血漿中濃度推移（TRIDENT-1 試験第 1a 相）（上段：線形スケール、下段：片対数スケール） 24

Figure 2.1.1-2: 改変空腹条件下で Repotrectinib を反復投与したときの Cycle 1 Day 15（定常状態）における Repotrectinib の平均（± SD）血漿中濃度推移（TRIDENT-1 試験第 1a 相）（上段：線形スケール、下段：片対数スケール） 26

Figure 2.1.3-1: 食後条件下で Repotrectinib を単回投与したときの Cycle 1 Day 1 における Repotrectinib の平均（± SD）血漿中濃度推移（TRIDENT-1 試験第 1c 相）（上段：線形スケール、下段：片対数スケール） 29

Figure 2.1.3-2: 食後条件下で Repotrectinib を反復投与したときの Cycle 1 Day 15（定常状態）における Repotrectinib の平均（± SD）血漿中濃度推移（TRIDENT-1 試験第 1c 相）（上段：線形スケール、下段：片対数スケール） 31

Figure 2.1.5-1: ミダゾラム 5 mg を単独又は Repotrectinib 160 mg BID 反復経口投与との併用で単回経口投与したときのミダゾラムの平均（± SD）血漿中濃度推移（上段：線形スケール、下段：片対数スケール） 37

Figure 2.1.6-1: 日本人 Lead-in コホート固形癌患者に Repotrectinib を単回投与（Day -3）及び反復投与（Cycle 1 Day 14）したときの Repotrectinib の平均（± SD）血漿中濃度推移（上段：線形スケール、下段：片対数スケール） 40

Figure 2.2.2-1: [^{14}C]-Repotrectinib 160 mg（100 µCi）を単回経口投与後に尿及び糞便中に回収された放射能の累積割合（平均値 ± SD） 42

Figure 2.2.2-2: [^{14}C]-Repotrectinib 160 mg を単回経口投与したときの Repotrectinib の血漿中濃度推移並びに総放射能の血漿及び全血中濃度推移（算術平均値 + SD、N = 7）（上段：線形スケール、下段：片対数スケール） 44

Figure 2.2.2-3: ヒト血漿及び排泄物中における Repotrectinib の推定代謝経路 46

Figure 2.3-1: Repotrectinib 80 mg の単独又はイトラコナゾールとの併用で単回経口投与したときの Repotrectinib の血漿中濃度推移（算術平均値 ± SD）（パート 1）（上段：線形スケール、下段：片対数スケール） 48

Figure 2.3-2: Repotrectinib 160 mg を単独又はリファンピシンとの併用で単回経口投与したときの Repotrectinib の血漿中濃度推移（算術平均値 ± SD）（パート 2）（上段：線形スケール、下段：片対数スケール） 51

Figure 3.2.2-1: Repotrectinib の PPK 最終モデルにおける共変量とパラメータの相関 65

Figure 3.3.1.6-1: 成人固形癌患者に Repotrectinib 160 mg を 14 日間 QD 投与した後に 160 mg を BID 投与したときの定常状態における曝露量（人種により層別）（日本人、日本人以外のアジア人、アジア人以外） 69

Figure 3.3.2.1-1: 成人固形癌患者に Repotrectinib 160 mg を 14 日間 QD 投与した後に 160 mg を BID 投与したときの定常状態における EBE に基づく曝露量（食事条件別に層別） 72

Figure 3.3.2.1-2: ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に Repotrectinib 160 mg を QD 投与し、その後 Repotrectinib 160 mg を BID 投与したときの OR 達成確率の食事条件別の予測値（90% PI） 74

Figure 3.5.4.1-1: Repotrectinib を単回投与したときの PK パラメータ（対数値）と用量（対数値）の相関 85

Figure 3.6.1.2-1: Repotrectinib の幾何平均ピーク濃度における ΔQTcF の推定値（統合データ）（濃度－QTc 解析対象集団） 89

Figure 3.6.1.2-2: 濃度－ΔQTcF の最終モデルにより求めた ΔQTcF の平均値（90% CI）と Repotrectinib の血漿中濃度の実測値の相関（TRIDENT-1 試験） 90

Figure 3.6.1.2-3: 濃度－ΔQTcF の最終モデルにより求めた ΔQTcF の平均値（90% CI）と Repotrectinib の血漿中濃度の実測値の相関（被験者集団別）（健康成人対象試験及び TRIDENT-1 試験） 92

Figure 3.7.1.1-1: ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者における奏効の曝露－反応モデルに対する共変量の影響の推定値（フルモデル） 94

Figure 3.7.1.1-2: ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者における用法・用量別の OR 達成確率の予測値（90% PI） 95

Figure 3.7.1.2-1: ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者における無増悪生存期間の曝露－反応モデルに対する共変量の影響の推定値（フルモデル） 97

Figure 3.7.1.2-2: TKI 前治療歴の有無別及び Repotrectinib の用法・用量別の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者における無増悪生存期間の確率の予測値（中央値） 98

Figure 3.7.2.1-1: Grade 2 以上の浮動性めまいの曝露－反応モデルに対する共変量の影響の推定値（フルモデル） 101

Figure 3.7.2.2-1: Grade 2 以上の貧血の曝露－反応モデルに対する共変量の影響の推定値（フルモデル） 104

Figure 3.7.2.3-1: Grade 3 以上の TEAE の曝露－反応モデルに対する共変量の影響の推定値（フルモデル） 107

Figure 3.7.2.4-1: Grade 2 以上の神経学的有害事象の曝露－反応モデルに対する共変量の影響の推定値（フルモデル） 110

Figure 3.7.2.5-1: 有害事象による用量減量又は投与中断の曝露－反応モデルに対する共変量の影響の推定値（フルモデル） 113

Figure 5-1: Repotrectinib 160 mg を 14 日間 QD 投与、その後 160 mg を BID 投与したときの定常状態における EBE に基づく曝露量（食事条件不明、肝機能障害の程度により層別）（成人固形癌患者） 117

Figure 5-2: Repotrectinib 160 mg を 14 日間 QD 投与、その後 160 mg を BID 投与したときの定常状態における EBE に基づく曝露量［食事条件不明、腎機能障害の程度（eGFR に基づく）により層別］（成人固形癌患者） 118

用語及び略号一覧

略号	英語	日本語
ΔQTcF	change from baseline QTcF	QTcF のベースラインからの変化量
ADME	absorption, distribution, metabolism, and excretion	吸収、分布、代謝及び排泄
AGP	alpha-1-acid glycoprotein	α1-酸性糖タンパク質
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	血漿中濃度時間曲線下面積
AUC_{0-24}	area under the concentration-time curve from time zero to 24 hours	投与 0 時間から投与 24 時間後までの濃度時間曲線下面積
AUC_{inf}	area under the concentration-time curve from time zero to infinity	投与 0 時間から無限時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
AUC_{last}	area under the concentration-time curve calculated to the last observable concentration	投与 0 時間から濃度測定可能最終時点までの濃度時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BID	twice a day	1 日 2 回
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩輸送ポンプ
C_{avg}	average plasma drug concentration	平均血漿中濃度
C_{avg56}	average concentration over the first 56 days	最初の 56 日間の平均血漿中濃度
C_{avgc}	time varying cumulative half-daily C_{avg} from Day 1 to the event or censor	Day 1 からイベント又は打切り日までの平均血漿中濃度
C_{avgss}	average plasma drug concentration at steady-state	定常状態の平均血漿中濃度
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
CL/F	apparent oral clearance	経口クリアランス
CLMAX	maximum clearance	最大クリアランス
CL_{ss}	clearance at steady-state	定常状態のクリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C_{maxss}	steady-state maximum plasma concentration	定常状態の最高血漿中濃度
$C_{max,u}$	maximum plasma unbound drug concentration	最高血漿中非結合形濃度
C_{min}	minimum plasma concentration	最低血漿中濃度
C_{minss}	steady-state minimum plasma concentration	定常状態の最低血漿中濃度

略号	英語	日本語
CPH	COX proportional-hazard	Cox 比例ハザード
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450 enzyme	チトクローム P450 酵素
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
DRDI	dose reduction or dose interruption due to adverse events	有害事象による用量減量又は投与中断
EBE	empirical bayes estimation	経験ベイズ推定
ECG	electrocardiogram	心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
E_{max}	the maximal drug effect	最大効果
E-R	exposure-response	曝露－反応
EXP	expansion cohort	拡大コホート
F1	bioavailability	バイオアベイラビリティ
FDA	US Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FIH	first-in-human	ヒト初回投与
HEK	human embryonic kidney	ヒト胎児由来腎
HLM	human liver microsome	ヒト肝ミクロソーム
HR	hazard ratio	ハザード比
HSA	human serum albumin	ヒト血清アルブミン
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
KA	first-order absorption rate constant	一次吸収速度定数
Ki	inhibition constant	阻害定数
MATE	multidrug and toxin extrusion protein	多剤／毒素排出タンパク質
MDCK	Madin-Darby canine kidney	Madin-Darby イヌ腎
MDCK-MDR1	Madin-Darby canine kidney–multidrug resistance gene-1	多剤耐性遺伝子発現 Madin-Darby イヌ腎
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease	-
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量

略号	英語	日本語
NADPH	β-nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NEAE	neurological adverse event	神経学的有害事象
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
NTRK	neurotrophic receptor kinase genes encoding trk kinase family	TRK キナーゼファミリーをコードする神経栄養因子受容体キナーゼ遺伝子
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporter polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OR	objective response	奏効
ORR	objective response rate	奏効率
PD	pharmacodynamics	薬力学
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
P-gp	p-glycoprotein	p-糖タンパク質
PI	prediction interval	予測区間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PXR	pregnane X receptor	プレグナン X 受容体
Q	Inter-compartmental clearance	コンパートメント間のクリアランス
QD	once a day	1 日 1 回
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula	Fridericia の方法で補正した QT 間隔
ROS1	receptor tyrosine kinase encoded by the ROS1 gene	ROS1 遺伝子によりコードされる受容体型チロシンキナーゼ
RP2D	recommended phase 2 dose	第 2 相試験の推奨用量
SD	standard deviation	標準偏差
$t_{1/2}$	terminal T-half	消失半減期
TEAE	treatment-emergent adverse event	試験治療下に発現した有害事象
TKI	tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害剤
T_{lag}	time delay between drug administration and the onset of absorption	薬物投与から吸収開始までのラグタイム
T_{max}	time to reach C_{max}	最高血漿中濃度到達時間
TRK	tropomyosin receptor kinases	トロポミオシン受容体キナーゼ

略号	英語	日本語
UGT	uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase	ウリジン 5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素
Vc	central volume of distribution	中央コンパートメントの分布容積
Vp	peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの分布容積
V_{ss}	volume of distribution at steady-state	定常状態の分布容積
V_z/F	apparent volume of distribution	見かけの分布容積

1 背景及び概観

本概要では、Repotrectinib の PK 特性評価のためのヒト生体試料（ヒト細胞、組織又は関連試料）を用いた in vitro 試験、並びに健康成人を対象とした 4 つの臨床薬理試験及び固形癌患者を対象とした 1 つの臨床試験（TPX-0005-01 試験、以下 TRIDENT-1 試験）の結果を要約し、また、催不整脈リスク評価、PPK 解析及び E-R 解析の結果も含める。

本申請では、治験で用いられた製剤である Generation 1 経口カプセル剤（含量：40 mg）を市販予定製剤とする。特に明記しない限り、使用された製剤は Generation 1 製剤である。

本概要に要約したデータは、ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC の成人患者に対する下記の Repotrectinib の用法・用量を裏付けるものである。

通常、成人には Repotrectinib として 1 回 160 mg を 1 日 1 回 14 日間経口投与する。その後、1 回 160 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

1.1 臨床薬理試験の概要

Repotrectinib の臨床薬理プロファイルは、PK、食事の影響、マスバランス及び薬物代謝、相対的及び絶対的バイオアベイラビリティ、内因性要因及び外因性要因、Repotrectinib が他剤に及ぼす影響並びに心室再分極に及ぼす影響により評価した。また、年齢、性別、人種、体重、腎機能障害及び肝機能障害など、Repotrectinib の PK 変動の内因性要因について、PPK 解析を用いて検討した。さらに、推奨用量の根拠として E-R 解析を実施し、160 mg QD/BID 投与の妥当性を示した。

1.2 薬物動態の概要

薬物動態（TRIDENT-1 試験）

TRIDENT-1 試験は、ROS1、NTRK1～3 又は ALK 融合遺伝子陽性の進行固形癌患者を対象として実施した FIH 試験であり、Repotrectinib を 40～240 mg QD、160 mg～200 mg BID 及び 160 mg QD/BID の用量範囲で単回及び反復経口投与した（2.1 項）。

固形癌患者に改変空腹条件下（水以外の飲食を投与 1 時間前～投与 2 時間後まで禁止）で Repotrectinib を 40～240 mg の範囲で単回経口投与したとき、T_{max} の中央値は 2～4 時間であった。V_z/F の平均値は 288～617 L、CL/F の平均値は 8.9～21.6 L/h 及び $t_{1/2}$ の平均値は 14.4～30.2 時間であった。C_{max} 及び AUC_{last} はおおむね用量に比例して増加した。Repotrectinib の反復投与における PK には CYP3A4 の自己誘導によるものと考えられる時間依存的非線形性が認められた。定常状態には約 14 日間の反復投与後に到達した（3.5 項）。

生物薬剤学試験

健康成人を対象とした生物薬剤学試験を実施し、Repotrectinib のバイオアベイラビリティ（TPX-0005-09 試験及び TPX-0005-14 試験）及び食事の影響（TPX-0005-11 試験及び TPX-0005-14 試験）を評価した。生物薬剤学試験の要約を M2.7.1 に示す。

健康成人に Repotrectinib（Generation 1 カプセル 40 mg × 4）を高脂肪食（1000 キロカロリー、脂肪 50%）摂取後に投与したとき、空腹条件下と比較した C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値比はそれぞれ 249%及び 156%で、曝露量の増加が認められた（TPX-0005-11 試験及び M2.7.1、2.2.2 項）。Generation 2 製剤（160 mg カプセル × 1）の Generation 1 製剤（40 mg カプセル × 4）に対する C_{max} 及び AUC の幾何平均値比の 90% CI が同等性の基準（80%～125%）内にあったことから、生物学的に同等であると判断された。また、PK に対する食事の影響は高脂肪食及び低脂肪食のいずれでも認められた（TPX-0005-14 試験及び M2.7.1、2.2.3 項）。

Repotrectinib の臨床薬理特性

ADME 特性の評価のために TPX-0005-09 試験及び TPX-0005-11 試験を実施し、詳細は 3.1 項に記載した。

1.3 ヒト生体試料を用いた試験

ヒト生体試料を用いた試験の概要を Table 1.3-1 に示す。

ヒト生体試料を用いて計 18 試験が実施され、吸収、膜透過性、蛋白結合、in vitro 及び in vivo 代謝、Repotrectinib の代謝に対する CYP 及び UGT 酵素の関与、相互作用の可能性並びに Repotrectinib の排泄を検討した。これらの試験の詳細は M2.6.4 及び M2.6.5 に示す。

Table 1.3-1: ヒト生体試料を用いた試験

Study Number	Objective	Human Biomaterial	Location
Absorption			
00106	Determination of transcellular permeability (Repotrectinib concentration: 10 μM)	Caco-2 cells	Module 4.2.2.6-1 Report 00106
00493	Determination of transcellular permeability (Repotrectinib concentration: 0.2 - 100 μM)	Caco-2 cells	Module 4.2.2.6-2 Report 00493
Distribution			
00101	Plasma protein binding	Human plasma	Module 4.2.2.3-3 Report 00101
00455	Protein binding to human serum albumin and alpha-1-acid glycoprotein	Human 40 mg/mL human serum albumin or 0.5 mg/mL alpha-1-acid glycoprotein	Module 4.2.2.3-4 Report 00455
00485	Blood cell distribution	Human whole blood	Module 4.2.2.3-5 Report 00485
Metabolism			
00216	In vitro metabolic stability assessment	Human liver microsome and suspended hepatocytes, and human plated hepatocytes	Module 4.2.2.4-3 Report 00216
00207	Metabolite profiling and identification	Human suspended hepatocytes and plated hepatocytes	Module 4.2.2.4-4 Report 00207
00217	Potential contribution of CYP isoenzymes responsible for Repotrectinib metabolism	Human recombinant CYP enzymes	Module 4.2.2.4-5 Report 00217
TPX-0005-09 CSR	In vivo metabolism of [14C]-Repotrectinib	Human plasma, urine, and feces from study TPX-0005-09	Module 5.3.3.1-1 TPX-0005-09 CSR
Potential for Drug-drug Interaction			
00221	Potential of Repotrectinib to inhibit CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, and 3A4	Human liver microsome	Module 4.2.2.4-6 Report 00221
00222	Time-dependent inhibition of CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, and 3A4	Human liver microsome	Module 4.2.2.4-7 Report 00222
00099	Potential of Repotrectinib to activate PXR	HEK293 cells expressing human or rat PXR and a luciferase reporter gene	Module 4.2.2.4-8 Report 00099
00250	Potential of Repotrectinib to induce CYP1A2, 2B6, and 3A4	Human hepatocytes	Module 4.2.2.4-9 Report 00250

Table 1.3-1: ヒト生体試料を用いた試験

Study Number	Objective	Human Biomaterial	Location
00494	Potential of Repotrectinib to induce CYP2C8, 2C9 and 2C19	Human hepatocytes	Module 4.2.2.4-10 Report 00494
00237	Potential of Repotrectinib to inhibit UGT1A1, 1A3, 1A4, 1A6, 1A9 and 2B7	Human recombinant UGT enzymes	Module 4.2.2.4-11 Report 00237
Drug Transporter Studies			
00106	Potential of Repotrectinib (10 μM) as a substrate of P-gp and BCRP	Caco-2 cells	Module 4.2.2.6-1 Report 00106
00493	Potential of Repotrectinib (0.2 - 100 μM) as s substrate of P-gp	Caco-2 cells	Module 4.2.2.6-2 Report 00493
00453	Potential of Repotrectinib as a substrate of OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K and BSEP	OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 or MATE2-K transfected HEK293 cell and vesicles (BSEP)	Module 4.2.2.6-3 Report 00453
00227	Potential of Repotrectinib to inhibit P-gp and BCRP	MDCK-MDR1 (P-gp) and Caco-2 (BCRP) cells	Module 4.2.2.6-4 Report 00227
00238	Potential of Repotrectinib to inhibit OATP1B1, OAPT1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 and MATE2-K	OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 or MATE2-K transfected HEK293 cells	Module 4.2.2.6-5 Report 00238

Abbreviations: BCRP = breast cancer resistance protein; BSEP = bile salt export pump; CYP = cytochrome P450; HEK293 = human embryonic kidney 293; MATE = multidrug and toxin extrusion protein; MDCK-MDR1 = Madin-Darby canine kidney - multidrug resistance gene-1; OAT = organic anion transporter; OATP = organic anion transporter polypeptide; OCT = organic cation transporter; P-gp = P-glycoprotein; PXR = pregnane X receptor; UGT = uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase.

1.3.1 In vitro 膜透過性評価

Caco-2 細胞における Repotrectinib の膜透過性試験の結果から Repotrectinib は in vitro で高い膜透過性を示した。Repotrectinib は P-gp の基質であり、BCRP の基質の可能性もある（M2.7.1、3.2 項）。

1.3.2 蛋白結合及び血球への移行

Repotrectinib の血漿蛋白結合を in vitro で検討した。ヒトのプール血漿中における結合率は高く、95.41%（非結合形分率：4.59%）であった。Repotrectinib は HSA に対し優先的に結合し、AGP に対する結合率はより小さかった。HSA 及び AGP への結合に濃度依存性は認められなかった。

Repotrectinib の血液／血漿濃度比は、0.1、1 及び 10 μM でそれぞれ 0.60、0.56 及び 0.50 であり、Repotrectinib の血球への分布は限定的で、濃度依存的でないことが示唆された。

1.3.3 代謝に関与する酵素

Repotrectinibの肝代謝には、酸化的反応とそれに続くグルクロン酸抱合が関与した。ヒト肝細胞で同定された全ての代謝物はヒト以外の動物でも検出された。Repotrectinibの代謝に関与する主要な酵素はCYP3A4であると考えられた（M2.6.4、5.1.3項）。

1.3.4 酵素阻害及び酵素誘導

In vitro試験の結果並びに厚生労働省のDDIガイドライン「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」（薬生薬審発0723第6号、2018年）、FDAのDDIガイダンス「In Vitro Drug Interaction Studies - Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions Guidance for Industry」（2020年）、EMAのDDIガイドライン「Guideline on the investigation of drug interactions」（2012年）及びICHガイドライン「薬物相互作用試験（案）」（ICH M12、2022年）に従って評価すると、Repotrectinibは CYP2C8、CYP2C9及びUGT1A1、並びに消化管内で CYP3A4/5を阻害する可能性が示唆された。Repotrectinib は CYP2B6 及び CYP3A4 を誘導することが示唆され、さらにCYP2C8、CYP2C9及びCYP2C19も誘導する可能性が示唆された（M2.6.4、7項）。

1.3.5 薬物トランスポーター

1.3.5.1 トランスポーターの基質としての Repotrectinib

In vitroでのトランスポーター試験により、Repotrectinibは P-gpの基質であり、BCRP及びMATE2-Kの基質の可能性がある。BSEP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2 及び MATE1の基質ではないことが示された（M2.6.4、7項）。

1.3.5.2 トランスポーターに対する阻害薬及び誘導薬としての Repotrectinib

In vitro試験の結果並びに厚生労働省のDDIガイドライン、FDAのDDIガイダンス、EMAのDDIガイドライン及び ICH M12 ガイドラインに従って評価すると、Repotrectinib は OATP1B3、OAT1、OAT3及びOCT2を阻害することにより相互作用が生じる可能性は低いものの、P-gp及びBCRP（いずれも全身及び消化管内で）並びに OATP1B1、MATE1 及び MATE2-K を阻害する可能性がある。Repotrectinibは CYP3A4の誘導薬であることから、PXRの活性化により、OATP1B1及びP-gpを誘導する可能性がある。阻害及び誘導の可能性に伴う、in vivo での OATP1B1 及び P-gp に対するRepotrectinibの影響は不明である（M2.6.4、7項）。

1.3.6 キラル変換の評価

Repotrectinibは2つのキラル中心を有し、3つの立体異性体に変換される可能性があるものの、キラル変換はほとんどないと考えられた（Report MC19B-0245）。

1.4 生体試料分析法

臨床試験での PK 評価のため、Repotrectinibの血漿及び尿中濃度分析法、並びに[^{14}C]-Repotrectinibの血漿中濃度分析法について、該当する規制ガイドラインに従ってバリデーションを行い、それぞれ

の生体試料分析施設の標準作業手順書に定めた許容基準にいずれも合致した。Repotrectinib の開発プログラム全体を通した生体試料分析法の評価に関する情報は、生物薬剤学及び関連する分析法の概要（M2.7.1、1.3.2 項）に示す。

1.5 薬力学の概要

濃度－QTc の主要解析、並びに時点別、時点平均及び外れ値のカテゴリカル解析の結果からは、Repotrectinib の QTc に対する重大な影響は認められなかった。

1.6 薬物相互作用の概要

1.6.1 Repotrectinib の薬物動態に及ぼす他剤の影響

1.3.3 項及び 1.3.5 項で述べたとおり、Repotrectinib は主に CYP3A4 により代謝され、P-gp の基質となることが示された。そこで、臨床 DDI 試験を実施して、健康成人に Repotrectinib を単回投与したときの PK に対するイトラコナゾール及びリファンピシンの影響を評価した。その結果、Repotrectinib の曝露量は、イトラコナゾールの併用で増加し、リファンピシンの併用で減少した（TPX-0005-10 試験）。

1.6.2 他剤の薬物動態に及ぼす Repotrectinib の影響

In vitro における結果及び評価では、Repotrectinib は P-gp 及び BCRP（いずれも全身及び消化管内で）並びに OATP1B1、MATE1 及び MATE2-K を阻害する可能性がある。Repotrectinib は CYP3A4 の誘導薬であることから、PXR の活性化を介し OATP1B1 及び P-gp を誘導する可能性がある。

In vitro での知見の妥当性を、TRIDENT-1 試験のサブスタディとして CYP3A4 の高感受性基質であるミダゾラムを用いた臨床 DDI 試験で評価した。その結果、ミダゾラムの曝露量は、Repotrectinib の併用で減少した（TRIDENT-1 試験）。

1.7 特別な集団における薬物動態評価の概要

マスバランス試験（TPX-0005-09 試験、2.2.2 項）において未変化体の尿中排泄は少ない（1%未満）ことから、Repotrectinib の消失に腎機能障害は影響しないと推測され、腎機能障害患者における PK の検討は不要と判断した。

1.8 母集団薬物動態の概要

Repotrectinib の PK は、T_{lag} を伴う一次吸収、E_{max} 関数により自己誘導を反映した非線形消失のある 2-コンパートメントモデルにより適切に記述することができた。KA 及び F1 に食事の影響、CL に年齢及び Repotrectinib 濃度の影響、CL、Q、Vc 及び Vp にベースライン時の体重の影響、並びに CL の個体間変動及び Vc に被験者の種類（固形癌患者又は健康成人）を組み込んだ。食事は KA 及び F1 に対する有意な共変量であり、KA 及び F1 は食後投与で増加した（3.2 項）。

1.9 曝露－反応の概要

曝露－有効性解析

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者において、Repotrectinib の曝露量が高い患者ほど OR 達成確率が有意に高く、無増悪生存期間（PFS）が延長した。OR 達成確率は、TKI 既治療の患者の方が TKI 未治療の患者よりも有意に低かった。PFS は、ベースライン時の腫瘍サイズが小さい患者及び女性患者（男性との比較）で有意に長かった。PFS は、TKI 既治療の患者の方が TKI 未治療の患者よりも有意に短かった。有効性（ORR 及び PFS）は 160 mg を QD 投与し、その後 BID 投与（160 mg QD/BID）したときにプラトーに達すると考えられる。160 mg QD/BID は、160 mg QD 投与する用法・用量と比較しておおむね良好な有効性を示した（3.7.1 項）。

曝露－安全性解析

Repotrectinib の曝露量が高い患者では、Grade 2 以上の浮動性めまい及び DRDI のリスクが有意に高かった。高齢は Grade 2 以上の浮動性めまいのリスク増加と関連していた。PS = 0 の患者は PS = 1 の患者よりも Grade 2 以上の貧血のリスクが 48%低く、低体重は Grade 2 以上の貧血のリスク増加と関連していた。Grade 3 以上の TEAE のリスクは、PS = 0 の患者では PS = 1 の患者よりも 43%低く、アジア人では白人と比較して 33%低く、男性患者では女性患者よりもリスクが 34%高かった。高齢及び高体重は、Grade 2 以上の NEAE のリスク増加と関連していた。高齢及び高体重は、DRDI のリスク増加と関連していた。NTRK 融合遺伝子陽性患者では ROS1 融合遺伝子陽性患者よりも DRDI のリスクが 63%高かった。

Grade 2 以上の浮動性めまい、Grade 2 以上の NEAE 及び DRDI の累積発現確率の予測値（中央値）は高用量を投与したときほど高い傾向があったが、160 mg QD 及び 160 mg QD/BID での累積発現確率は同程度であり、90% PI に重なりがみられた（3.7.2 項）。

1.10 用量設定根拠の概要

TRIDENT-1 試験では、Repotrectinib の広範な用量レベル（40～240 mg の QD 及び 160～200 mg の BID）と漸増用法・用量（160 mg QD を 14 日間、その後 160 mg BID）を評価した。

TRIDENT-1 試験の第 1 相パートの安全性及び予備的な臨床的有効性の成績に基づき、第 2 相パートでは漸増用法・用量（160 mg の QD を 14 日間、その後 160 mg の BID）を設定した。

推奨臨床用量（160 mg QD/BID）の根拠とするため、40 mg QD/BID、80 mg QD/BID、160 mg QD/BID、160 mg QD 及び 200 mg QD/BID の用法・用量について、PPK 及び E-R モデルによるシミュレーションを実施した。その結果、160 mg QD/BID の推奨臨床用量では、OR 達成確率がほぼ最大に達し（TKI 未治療患者で 85.0%、TKI 既治療患者で 46.6%）、Grade 2 以上の浮動性めまいの発現も比較的低頻度（15%）であることが示された。ベネフィット及びリスク評価の全体を考慮すると、ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対し Repotrectinib として 1 回

160 mg を 1 日 1 回 14 日間経口投与 し、その後、1 回 160 mg を 1 日 2 回経口投与する用法・用量は妥当であると考えられた（3.8 項）。

2 個々の試験結果の要約

本概要には Repotrectinib の生物薬剤学及び臨床薬理を評価した全 5 試験を含める。Repotrectinib の PK 及び PD の特性を評価した 4 つの第 1 相試験及び固形癌患者を対象とした 1 つの第 1/2 相試験の要約を Table 2-1 に示す。

Table 2-1: 臨床薬理及び薬物動態試験の概要

Type of Study	Study ID	Repotrectinib Dose (Formulation)	Population	Number of Subjects
Biopharmaceutic studies				
Absolute bioavailability	TPX-0005-09 (Part A)	100 µg IV [^{14}C]-Repotrectinib 160 mg single oral dose (Generation 1 capsule)	Healthy	7
Food effect	TPX-0005-11	160 mg single oral dose (Generation 1 capsule)	Healthy	14
Bioequivalence	TPX-0005-14	160 mg single oral dose (Generation 1 vs. Generation 2 capsule)	Healthy	36
Food effect	TPX-0005-14	160 mg single oral dose (Generation 2 capsule)	Healthy	36
Pharmacokinetics in healthy subjects, special population and subjects with advanced solid tumors				
Phase 1/2 single and multiple dose PK	TRIDENT-1	Phase 1a (modified fasted): 40, 80, 160, and 240 mg QD, 160 and 200 mg BID Phase 1b (food-effect): 40, 80, 120 mg single dose Phase 1c (fed): 120, 160 mg QD and 160 mg QD/BID[a] Phase 2 (without regard to food): 160 mg QD/BID[b] Japanese PK comparison Chinese PK comparison (Generation 1 capsule)	Subjects with advanced cancer	PK Concentration Population: Phase 1: 92 Phase 2: 334
Absolute bioavailability	TPX-0005-09 (Part A)	100 µg IV [^{14}C]-Repotrectinib 160 mg single oral dose (Generation 1 capsule)	Healthy	7
Mass balance, PK, and Metabolism	TPX-0005-09 (Part B)	160 mg single oral dose of [^{14}C]-Repotrectinib	Healthy	7

Table 2-1:　臨床薬理及び薬物動態試験の概要

Type of Study	Study ID	Repotrectinib Dose (Formulation)	Population	Number of Subjects
Drug interactions				
Itraconazole DDI	TPX-0005-10 (Part 1)	80 mg single oral dose (Generation 1 capsule)	Healthy	16
Rifampin DDI	TPX-0005-10 (Part 2)	160 mg single oral dose (Generation 1 capsule)	Healthy	14
Midazolam DDI	TRIDENT-1 sub-study	160 mg QD/BID[b] (Generation 1 capsule)	Subjects with advanced cancer	10 enrolled 6 completed

Abbreviations: BID = twice daily; DDI = drug-drug interaction; ID = identifier; IV = intravenous; PK = pharmacokinetics; QD = once daily; RP2D = recommended Phase 2 dose.

[a] Titration regimen: 7 days of QD treatment followed by BID treatment starting on Day 8.
[b] RP2D titration regimen: 14 days of QD treatment, if tolerated, followed by BID treatment starting on Day 15.

2.1　TRIDENT-1 試験

本試験は、ROS1、NTRK1～3 又は ALK 融合遺伝子陽性の進行固形癌患者を対象とした、第 1/2 相、FIH、オープンラベル、多施設共同試験であった。本試験は、漸増用量の投与により MTD 及び RP2D を決定し、食事が PK に及ぼす影響を検討する第 1 相パートと Repotrectinib の安全性、忍容性、PK 及び抗腫瘍活性を検討する第 2 相パートの 2 つのパートから成る。被験者及び方法の詳細は、TRIDENT-1 試験第 1 相パート（TRIDENT-1 P1 CSR）及び第 2 相パート（TRIDENT-1 P2 CSR）の CSR にそれぞれ示した。

第 1 相パート及び第 2 相パートのいずれでも、複数の時点で 12 誘導 ECG を 3 回繰返し測定し、心電図モニタリングを実施した。Repotrectinib の心室再分極に及ぼす影響は 3.6.1 項で述べる。

2022 年 6 月 20 日のデータカットオフ日までに、TRIDENT-1 試験では全 444 例の被験者に投与が行われ、436 例（第 1 相パート：102 例、第 2 相パート：315 例）から Repotrectinib 濃度データが得られた。

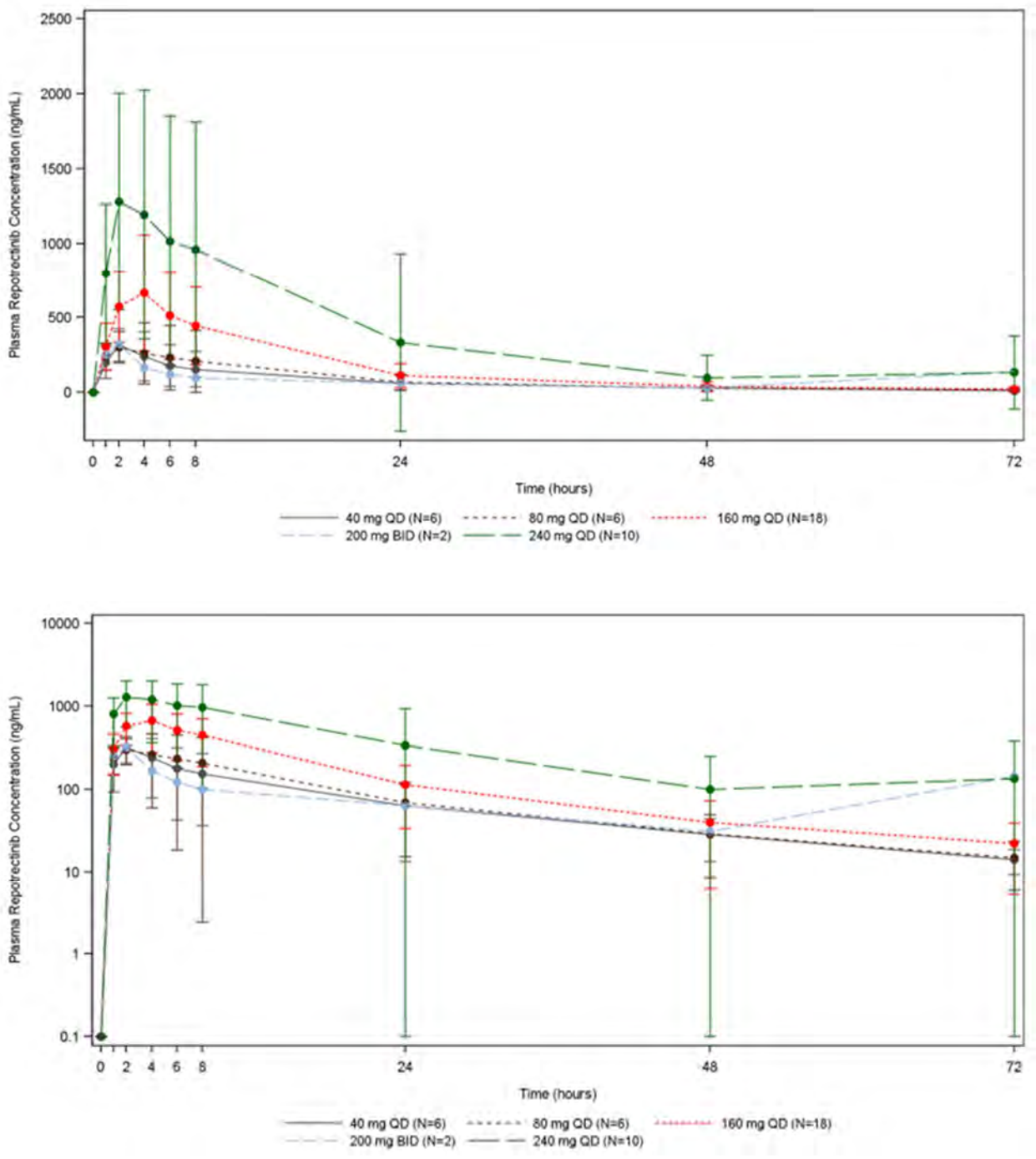
2.1.1　第 1a 相用量漸増試験（改変空腹条件下投与）

第 1a 相試験は、MTD 及び RP2D を決定するためにデザインされた用量漸増パートである。第 1a 相は、標準的な 3 + 3 デザインで開始し、40、80、160 及び 240 mg の QD 並びに 160 及び 200 mg の BID 投与（それぞれ順に用量レベル 1～6）を、1 サイクルを 28 日として実施した。Repotrectinib の単回投与後の PK を検討するため、連日の反復投与に先立ち Lead-in 期（Day -3）を設定した。Repotrectinib は改変空腹条件下（水以外の飲食を投与 1 時間前～投与 2 時間後まで禁止）で投与した。

Repotrectinib の血漿中濃度測定のため、Lead-in 期（Day -3）の投与 72 時間後まで及び Cycle 1 Day 15 の投与 24 時間後までをインテンシブ PK、Cycle 1 Day 1 及び Cycle 2～4 の Day 1 の投与前及び投与 4 時間後、並びに Cycle 1 Day 8 の投与前をスパース PK として血液検体を採取した。

Repotrectinib 40～240 mg を改変空腹条件下で単回投与したときの血漿中濃度推移を Figure 2.1.1-1 に、血漿中 PK パラメータの要約統計量を Table 2.1.1-1 に示す。Repotrectinib は速やかに吸収され、40～240 mg の用量範囲の全体を通して T_{max} の中央値は投与後 2～3 時間であった。Repotrectinib の曝露量（C_{max} 及び AUC_{last}）は、おおむね用量に比例して増加した（3.5.4.1 項）。V_z/F の幾何平均値は 335～510 L、CL/F の幾何平均値は 8.19～16.3 L/h、終末相の $t_{1/2}$ の幾何平均値は 20.1～28.4 時間であった。

Figure 2.1.1-1: **改変空腹条件下で Repotrectinib を単回投与したときの Day -3（Lead-in 期）における Repotrectinib の平均（± SD）血漿中濃度推移（TRIDENT-1 試験第 1a 相）（上段：線形スケール、下段：片対数スケール）**



Source: TRIDENT-1 P1 CSR Appendix 16.5 Figure 14.3.1.1
Abbreviations: BID = twice daily; N = number of subjects; QD = once daily; SD = standard deviation.

Table 2.1.1-1: **改変空腹条件下で Repotrectinib を単回投与したときの Day -3（Lead-in 期）における Repotrectinib の血漿中 PK パラメータの要約統計量（TRIDENT-1 試験第 1a 相）**

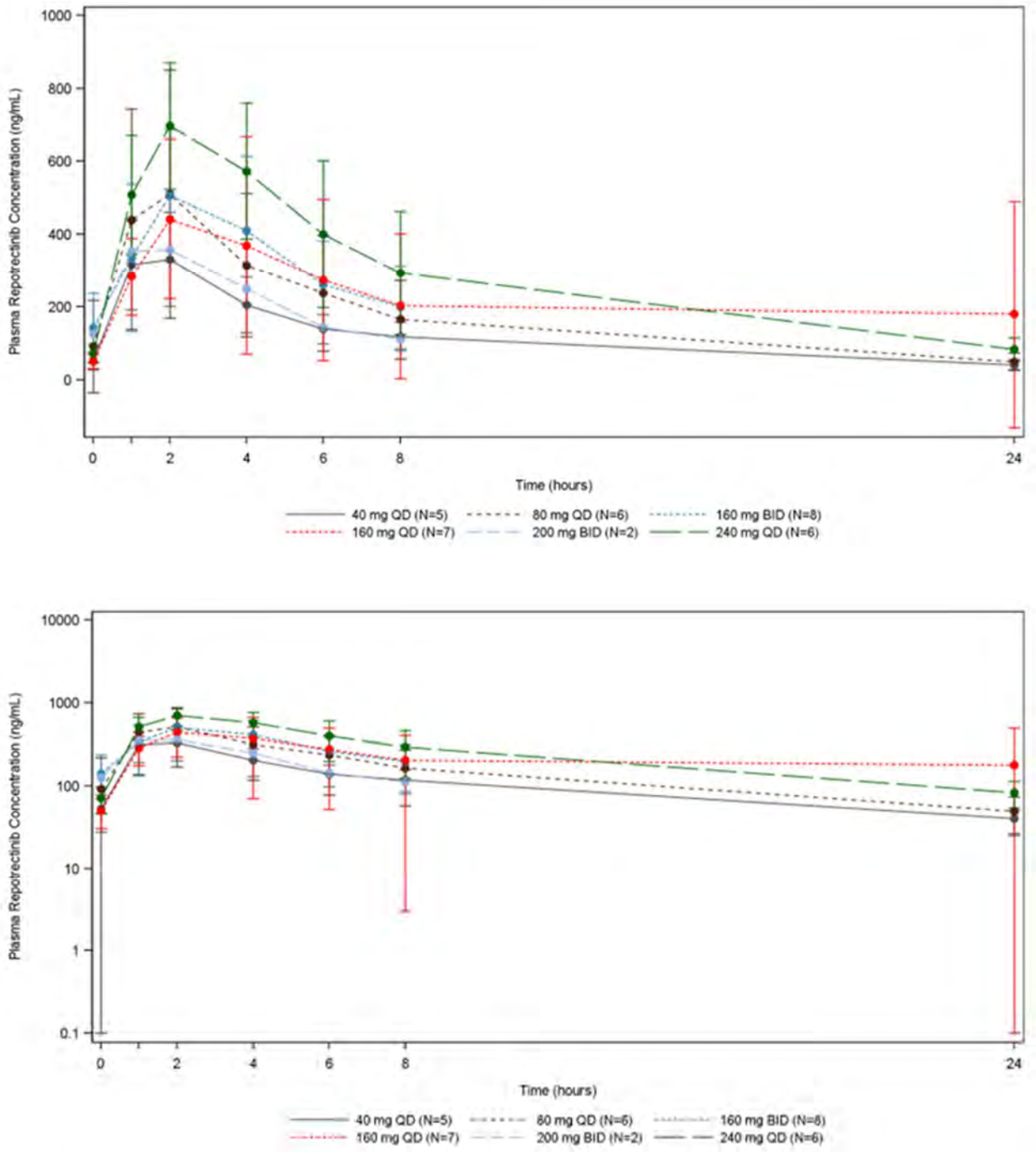
Dose	40 mg DL1	80 mg DL2	160 mg DL3 and DL5	240 mg DL4	200 mg DL6
N	6	6	18	10	2[a]
C_{max} (ng/mL)	312 (44.6)	333 (43.3)	714 (46.7)	1190 (74.6)	271, 373
T_{max} (hours)	2.04 (1.97, 4.00)	2.04 (1.07, 5.95)	3.01 (1.00, 7.83)	2.05 (0.97, 5.88)	2.07, 2.03
AUC_{last} (ng•h/mL)	4230 (58.6)	4490 (76.4)	9030 (53.0)	17600 (94.4)	4830, 6860
AUC_{inf} (ng•h/mL)	4880 (50.5)	4910 (73.9)	10000 (45.5)	16600 (116.5)[d]	6000, NC
$t_{1/2}$ (hours)	28.4 (40.9)	21.7 (15.1)	20.1 (33.6)[b]	20.5 (31.7)[d]	31.6, 15.4
CL/F (L/h)	8.19 (50.5)	16.3 (73.9)	15.9 (45.5)[c]	14.4 (116.5)[d]	33.3, NC
V_z/F (L)	335 (103)	510 (83.6)	432 (55.9)[c]	427 (119.6)[d]	1520, NC

Source: TRIDENT-1 P1 CSR Appendix 16.5 Table 14.4.2.1
Abbreviations: AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; CL/F = apparent total plasma clearance; C_{max} = maximum drug concentration; CV = coefficient of variation; DL = dose level; N = number of subjects; NC = not calculated; PK = pharmacokinetics; $t_{1/2}$ = terminal half-life; T_{max} = time to reach maximum observed plasma drug concentration; V_z/F = apparent volume of distribution.

[a] Individual data presented for N = 2.
[b] n = 17.
[c] n = 16.
[d] n = 7.
Note: Geometric mean (geometric CV%) statistics are presented except for T_{max} median (minimum, maximum).

Repotrectinib を QD 又は BID で反復投与したときの Cycle 1 Day 15 における血漿中濃度推移を Figure 2.1.1-2 に、24 時間までの血漿中 PK パラメータの要約統計量を Table 2.1.1-2 に示す。得られたトラフ血漿中濃度の結果から、大多数の固形癌患者で、Cycle 1 Day 15 までに定常状態に到達すると考えられた（TRIDENT-1 P1 CSR Appendix 16.5）。定常状態において、Repotrectinib を QD 投与したときの C_{max} 及び AUC はおおむね用量とともに増加した。定常状態（Cycle 1 Day 15）における Repotrectinib の実測の累積係数は、Repotrectinib の単回投与時の $t_{1/2}$ 及び投与間隔に基づく推定値より小さく、高用量（160 及び 240 mg）であるほど小さかった。これには CYP3A4 の自己誘導が関連している可能性が考えられた。

Figure 2.1.1-2: **改変空腹条件下で Repotrectinib を反復投与したときの Cycle 1 Day 15（定常状態）における Repotrectinib の平均（± SD）血漿中濃度推移（TRIDENT-1 試験第 1a 相）（上段：線形スケール、下段：片対数スケール）**



Source: TRIDENT-1 P1 CSR Appendix 16.5 Figure 14.3.1.2
Abbreviations: BID = twice daily; N = number of subjects; QD = once daily; SD = standard deviation.

Table 2.1.1-2: **改変空腹条件下で Repotrectinib を反復投与したときの Cycle 1 Day 15（定常状態）における Repotrectinib の PK パラメータの要約統計量（TRIDENT-1 試験第 1a 相）**

	40 mg QD DL1	80 mg QD DL2	160 mg QD DL3	240 mg QD DL4	160 mg BID DL5	200 mg BID DL6
N	5	6	7	6	8	2[a]
C_{max} (ng/mL)	370 (42.3)	515 (51.7)	433 (51.1)	720 (29.1)	514 (37.3)	408, 328
T_{max} (hours)	1.08 (1.00, 2.20)	2.00 (1.00, 2.13)	2.00 (1.17, 4.17)	2.10 (2.00, 6.00)	2.04 (1.42, 4.05)	1.00, 2.00
AUC_{last} (ng•h/mL)	2740 (27.1)	3590 (55.5)	4340 (66.0)	6260 (20.2)	3160 (39.4)	2870, 1590
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	2720 (27.0)	3550 (56.0)	4500 (72.7)[b]	6250 (20.5)	6320 (39.4)	5740, 3180
AR C_{max}	1.32 (37.2)	1.55 (54.3)	0.65 (56.0)	0.66 (51.2)	NC	NC
AR AUC_{0-24}	1.19 (44.2)	1.12 (69.4)	0.67 (35.4)	0.54 (69.4)	NC	NC

Source: TRIDENT-1 P1 CSR Appendix 16.5 Tables 14.4.2.2 and 14.4.2.3
Abbreviations: AR = accumulation ratio; AUC_{0-24} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours post-dose; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; BID = twice daily; C_{max} = maximum drug concentration; CV = coefficient of variation; DL = dose level; N = number of subjects; NC = not calculated; PK = pharmacokinetics; QD = once daily; T_{max} = time to reach maximum observed plasma drug concentration.

[a] Individual data presented for N = 2.
[b] n = 6.
Note: Geometric mean (geometric CV%) statistics are presented except for T_{max} median (minimum, maximum).

2.1.2 第 1b 相食事の影響に関するサブスタディ

第 1b 相は、Repotrectinib の単回投与（40、80 及び 160 mg）時の高脂肪高カロリー食が PK に及ぼす影響を評価することを目的とした、オープンラベル、クロスオーバーデザインによる、食事の影響に関するサブスタディであった。試験デザイン及び結果の詳細を（M2.7.1、2.2.1 項）に示す。

Repotrectinib の血漿中濃度分析のため、インテンシブ PK として Lead-in 期（Day -7）及び Cycle 1 Day 1 の投与 72 時間後まで、並びにスパース PK として Cycle 1 Day 8（投与前のみ）、Cycle 1 Day 15 及び Cycle 2～4 の Day 1 の投与前及び投与 4 時間後に血液検体を採取した。

当該サブスタディには全 28 例を組み入れた。改変空腹投与条件下と比較して、食後条件下では全身曝露量（C_{max}及び AUC）に軽度の増加が認められた。全用量（40、80 及び 160 mg）のデータを用いて、用量標準化した C_{max}、AUC_{last}及び AUC_{inf}の幾何平均値比（食後投与／空腹時投与）はそれぞれ 115.1%、127.4%及び 123.0%であった。詳細な結果は（M2.7.1、2.2.1 項）に要約した。

2.1.3 第 1c 相用量漸増試験（食後条件下投与）

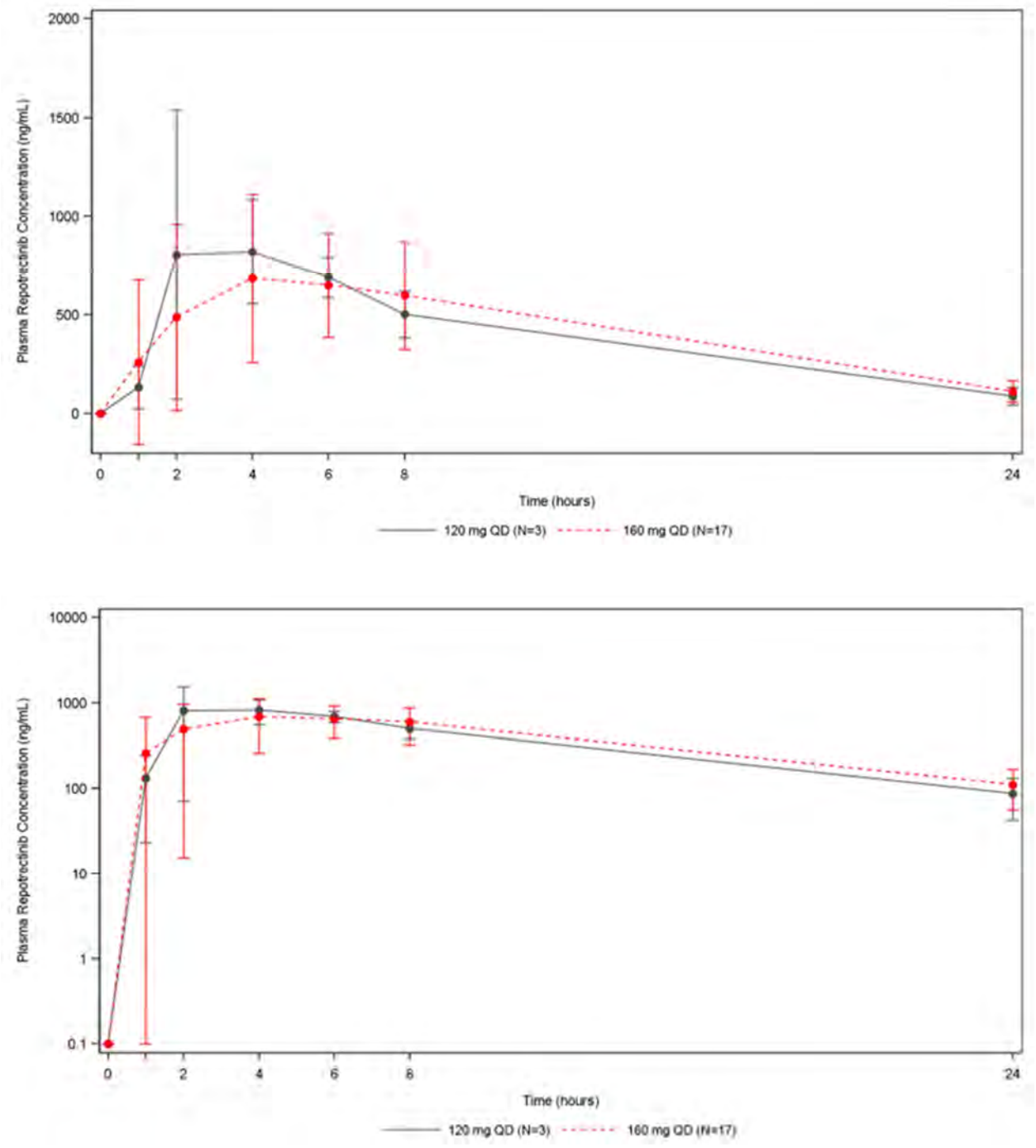
第 1c 相は、食後条件下で MTD 及び RP2D を決定することを目的としてデザインされた用量漸増パートである。第 1c 相では、標準的な 3 + 3 デザインを用い、120 mg QD（用量レベル 7）、160 mg QD（用量レベル 8）及び 160 mg の 7 日間 QD 投与に続く Day 8 以降の 160 mg の BID 投与（用量レベル 9）を検討した。Repotrectinib は食後（標準食）に投与した。

Repotrectinib の血漿中濃度分析のため、インテンシブ PK として Cycle 1 Day 1 及び Cycle 1 Day 15 の投与 24 時間後まで、並びにスパース PK として Cycle 1 Day 8（投与前のみ）及び Cycle 2～4 の Day 1 の投与前及び投与 4 時間後に血液検体を採取した。

Repotrectinib 120 mg 又は 160 mg を食後に単回投与したときの血漿中濃度推移を Figure 2.1.3-1 に、血漿中 PK パラメータ（24 時間まで）の要約統計量を Table 2.1.3-1 に示す。

Repotrectinib を食後に単回経口投与したとき（Cycle 1 Day 1）、T_{max} の中央値は 120 mg 投与で 2.13 時間、160 mg 投与で 3.99 時間であった。改変空腹時投与（第 1a 相）と比較して、食後投与では全身曝露量（C_{max}）に軽度の増加が認められた。

Figure 2.1.3-1: **食後条件下で Repotrectinib を単回投与したときの Cycle 1 Day 1 における Repotrectinib の平均（± SD）血漿中濃度推移（TRIDENT-1 試験第 1c 相）（上段：線形スケール、下段：片対数スケール）**



Source: TRIDENT-1 P1 CSR Appendix 16.5 Figure 14.3.3.1
Abbreviations: N = number of subjects; QD = once daily; SD = standard deviation.

Table 2.1.3-1: **食後条件下で Repotrectinib を単回投与したときの Cycle 1 Day 1 における Repotrectinib の血漿中 PK パラメータの要約統計量（TRIDENT-1 試験第 1c 相）**

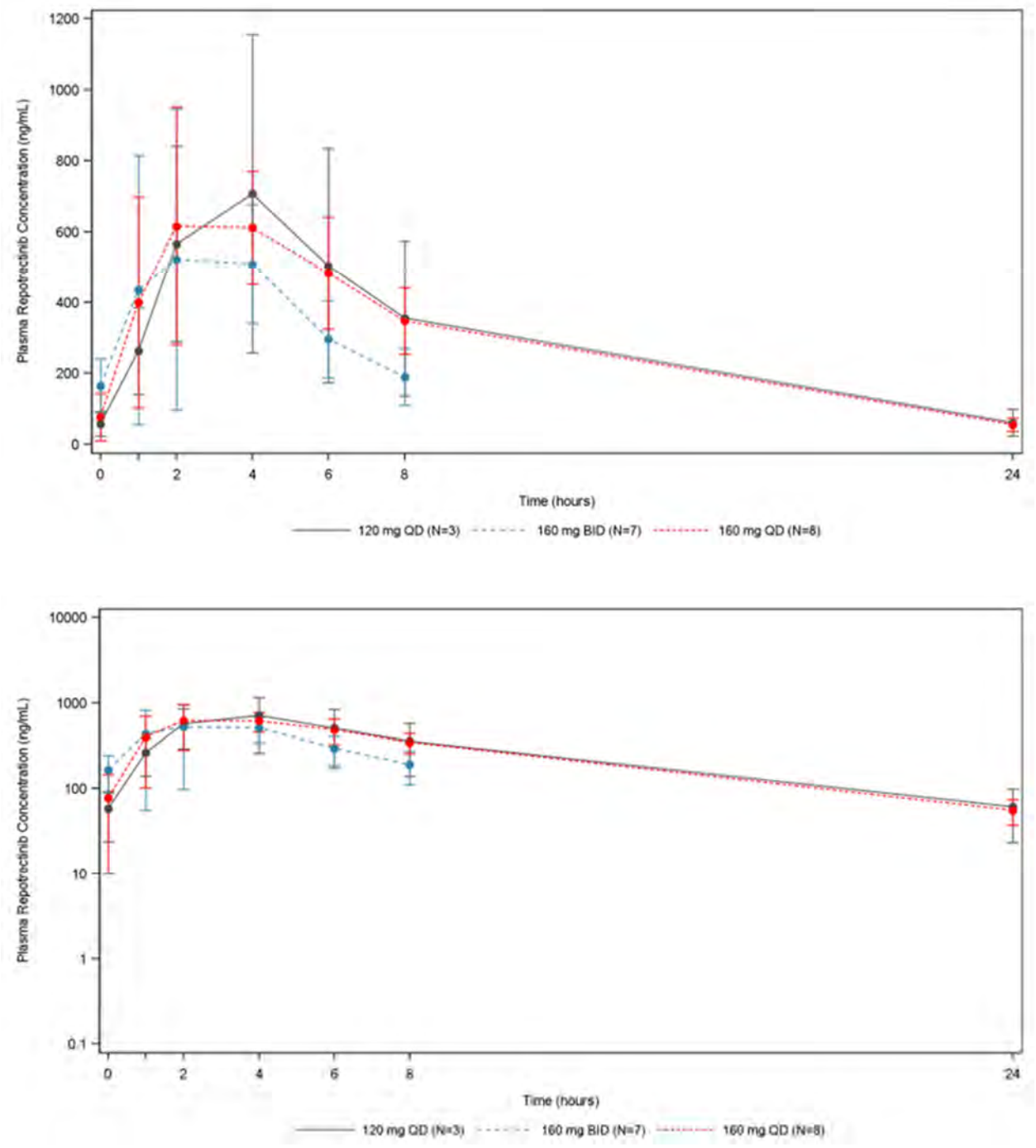
	120 mg DL7	**160 mg DL8 + DL9**
N	3	18
C_{max} (ng/mL)	922 (49.6)	851 (50.0)
T_{max} (hours)	2.13 (2.00, 6.02)	3.99 (1.00, 8.00)
AUC_{last} (ng•h/mL)	8150 (39.9)	7700 (43.5)
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	8150 (39.9)	7740 (43.1)

Source: TRIDENT-1 P1 CSR Appendix 16.5 Table 14.4.8.1
Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours post-dose; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; C_{max} = maximum drug concentration; CV = coefficient of variation; DL = dose level; N = number of subjects; PK = pharmacokinetics; T_{max} = time to reach maximum observed plasma drug concentration.
Note: Geometric mean (geometric CV%) statistics are presented except for T_{max} median (minimum, maximum).

Repotrectinib を用量レベル 7～9 で反復投与したときの Cycle 1 Day 15 における血漿中濃度推移を Figure 2.1.3-2 に、血漿中 PK パラメータの要約統計量を Table 2.1.3-2 に示す。

定常状態（Cycle 1 Day 15）における C_{max} 及び AUC は、おおむね用量とともに増加した。Repotrectinib の 160 mg を BID 投与したときの定常状態における AUC_{0-24} は、160 mg を単回投与したときの AUC_{0-24} と同程度であり、CYP3A4 の自己誘導による曝露量の低下を補うために BID 投与は有用であることを示した。

Figure 2.1.3-2: **食後条件下で Repotrectinib を反復投与したときの Cycle 1 Day 15（定常状態）における Repotrectinib の平均（± SD）血漿中濃度推移（TRIDENT-1 試験第 1c 相）（上段：線形スケール、下段：片対数スケール）**



Source: TRIDENT-1 P1 CSR Appendix 16.5 Figure 14.3.3.2
Abbreviations: BID = twice daily; N = number of subjects; QD = once daily; SD = standard deviation.

Table 2.1.3-2: **食後条件下で Repotrectinib を反復投与したときの Cycle 1 Day 15（定常状態）における Repotrectinib の血漿中 PK パラメータの要約統計量（TRIDENT-1 試験第 1c 相）**

	120 mg QD DL7	160 mg QD DL8	160 mg BID DL9
N	3	8	7
C_{max} (ng/mL)	715 (54.7)	747 (18.7)	713 (32.5)
T_{max} (hours)	4.00 (1.00, 4.00)	2.83 (1.92, 5.85)	4.00 (2.00, 12.00)
AUC_{last} (ng•h/mL)	5630 (82.3)	6180 (23.4)	3610 (40.1)
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	5630 (81.9)	6150 (24.6)[a]	7210 (40.1)

Source: TRIDENT-1 P1 CSR Appendix 16.5 Tables 14.4.8.2 and 14.4.8.3
Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours post-dose; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; BID = twice daily; C_{max} = maximum drug concentration; CV = coefficient of variation; DL = dose level; N = number of subjects; PK = pharmacokinetics; QD = once daily; T_{max} = time to reach maximum observed plasma drug concentration.
[a] n = 7.
Note: Geometric mean (geometric CV%) statistics are presented except for T_{max} median (minimum, maximum).

2.1.4 第 2 相パート

第 2 相パートは、ROS1 又は NTRK1、NTRK2 又は NTRK3 遺伝子再構成を有する固形癌患者を対象として、Repotrectinib の安全性、忍容性、PK 及び抗腫瘍活性を検討する、オープンラベル、多施設共同試験である。第 2 相パートの主要目的は、ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（EXP-1、EXP-2、EXP-3 及び EXP-4）、並びに NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者（EXP-5 及び EXP-6）で構成される拡大 6 コホートで Repotrectinib の ORR を評価することであり、RP2D を用いて実施した。以下に各拡大コホートの対象患者を示す。

- EXP-1：ROS1 TKI 未治療の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者
- EXP-2：1 種類の ROS1 TKI 既治療、かつ 1 種類のプラチナ製剤ベースの化学療法既治療の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者
- EXP-3：2 種類の ROS1 TKI 既治療、かつ化学療法及び免疫療法未治療の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者
- EXP-4：1 種類の ROS1 TKI 既治療、かつ化学療法及び免疫療法未治療の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者
- EXP-5：TRK TKI 未治療の NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者
- EXP-6：TRK TKI 既治療の NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者

RP2D：160 mg を 14 日間 QD 投与、その後、被験者の安全性及び忍容性に基づき、以下の基準に合致した場合、用量を 160 mg の BID に増量することを可能とした。

- Grade 3 以上の治験薬に関連する有害事象が認められない。
- 管理できない Grade 2 以上の浮動性めまい、運動失調又は錯感覚が認められない。
- Grade 3 以上の臨床的に重大な臨床検査値異常が認められない。

第 2 相パートでは、全ての被験者は食事の有無に関係なく Repotrectinib が経口投与された。

1 サイクルは 28 日とし、疾患の進行又は理由の如何によらない死亡が発現するまで投与を継続した。

Repotrectinib の血漿中濃度分析のため、Cycle 1 Day 1 及び Cycle 1 Day 15 並びに Cycle 2～4 の Day 1 の投与前及び投与 4 時間後に血液検体を採取した。

単回及び反復投与後の Cycle 1 Day 1、Cycle 1 Day 14、Cycle 1 Day 15 及び Cycle 2～4 の Day 1 で得られた血漿中濃度を Table 2.1.4-1 及び CSR（TRIDENT-1 P2 CSR Appendix 16.4）に要約する。治験実施計画書に基づき Cycle 1 Day 15 で BID に増量ができなかった被験者については、160 mg の QD 投与を継続した。

Table 2.1.4-1: **第 2 相パートの Exp、投与サイクル及び投与量別の血漿中 Repotrectinib 濃度（ng/mL）の要約統計量**

Visit/Treatment	Time (h)	Exp-1	Exp-2	Exp-3	Exp-4	Exp-5	Exp-6
C1D1/160 mg QD	0	62.3 (15382.8) [77]	NC (NC) [30]	NC (NC) [24]	267 (NC) [73]	NC (NC) [35]	NC (NC) [39]
	4	837 (51.0) [30]	630 (144.9) [34]	567 (88.7) [26]	714 (58.0) [72]	994 (74.5) [35]	625 (66.1) [41]
C1D14/160 mg QD	0	70.0 (43.3) [4]	44.4 (59.5) [5]	51.2 (NC) [2]	64.5 (32.9) [4]	114 (39.9) [3]	65.3 (NC) [2]
	4	703 (55.2) [4]	943 (39.6) [5]	638 (NC) [2]	957 (26.2) [4]	1030 (46.6) [3]	1030 (NC) [2]
C1D15/120 mg QD	0	48.2 (497.4) [5]	17.7 (NC) [1]	-	82.1 (NC) [2]	10.3 (NC) [2]	-
	4	634 (51.2) [5]	693 (NC) [1]	-	1010 (NC) [2]	398 (93.5) [3]	-
C1D15/160 mg QD	0	67.6 (117.6) [8]	48.2 (85.3) [3]	60.3 (12.4) [3]	67.4 (68.6) [14]	65.9 (79.0) [8]	36.8 (64.6) [5]
	4	743 (32.5) [8]	266 (62.1) [3]	553 (9.1) [3]	585 (33.4) [13]	539 (66.8) [8]	453 (34.7) [5]
C1D15/160 mg BID	0	65.2 (80.5) [54]	87.4 (91.2) [23]	52.5 (58.1) [20]	48.6 (58.8) [46]	55.8 (91.0) [16]	62.9 (107.5) [30]
	4	571 (69.6) [58]	550 (59.2) [25]	424 (76.2) [20]	472 (57.3) [51]	746 (49.7) [18]	552 (70.6) [31]
C2D1/80 mg QD	0	155 (NC) [1]	NC (NC) [1]	-	-	14.1 (NC) [2]	-
	4	516 (NC) [2]	532 (NC) [1]	-	-	634 (NC) [2]	-
C2D1/120 mg QD	0	25.6 (894.1) [4]	NC (NC) [1]	-	40.6 (NC) [3]	12.9 (308.0) [3]	222 (NC) [2]
	4	435 (15.9) [4]	- (-) [0]	-	795 (11.2) [3]	416 (50.7) [3]	288 (NC) [1]
C2D1/160 mg QD	0	99.9 (79.7) [5]	41.3 (NC) [2]	35.6 (NC) [2]	52.2 (48.7) [9]	124 (94.0) [6]	23.8 (NC) [1]
	4	1090 (29.3) [5]	126 (NC) [2]	326 (NC) [2]	455 (58.0) [8]	540 (46.9) [6]	367 (NC) [1]
C2D1/80 mg BID	0	-	-	-	92.3 (NC) [1]	-	-
	4	-	-	-	147 (NC) [1]	-	-
C2D1/120 mg BID	0	167 (57.6) [3]	6.99 (NC) [2]	23.6 (NC) [2]	10.7 (2971.0) [3]	304 (NC) [1]	133 (NC) [2]
	4	386 (36.8) [3]	583 (NC) [2]	178 (NC) [2]	723 (NC) [2]	508 (NC) [1]	437 (NC) [2]
C2D1/160 mg BID	0	109 (104.2) [52]	127 (70.2) [19]	154 (48.6) [17]	111 (71.9) [43]	151 (46.8) [16]	133 (89.3) [28]
	4	444 (51.0) [53]	393 (78.6) [20]	530 (58.1) [18]	377 (54.5) [42]	438 (44.2) [16]	435 (39.7) [27]

Source: TRIDENT-1 P2 CSR Appendix 16.4 Tables 14.4.13.1, 14.4.13.2, 14.4.13.3, 14.4.13.4, 14.4.13.5 and 14.4.13.6
Abbreviations: BID = twice daily; C1D1 = Cycle1 Day1; C1D14 = Cycle1 Day14; C1D15 = Cycle1 Day15; C2D1 = Cycle2 Day1; CV = coefficient of variation; Exp = expansion cohort; Geo = geometric; h = hours; n = sample size; NC = not calculated; QD =once daily.

Geo Mean (Geo CV (%)) [n]で示す。

2.1.5 ミダゾラムとの薬物相互作用に関するサブスタディ

Repotrectinib が CYP3A4 基質であるミダゾラムの PK に及ぼす影響を評価することを目的として、ミダゾラムとの DDI サブスタディをデザインした。本試験は、第 1 相、オープンラベル、2 処置、固定シーケンス試験であり、ROS1、NTRK1～3 又は ALK 融合遺伝子陽性の固形癌患者を対象とした。試験デザイン及び結果の詳細を以下に示す。

被験者は、Day -2 及び Cycle 1 Day 22 の前日から 1 晩（8 時間以上）及びミダゾラムの投与後 2 時間以上を絶食とした。

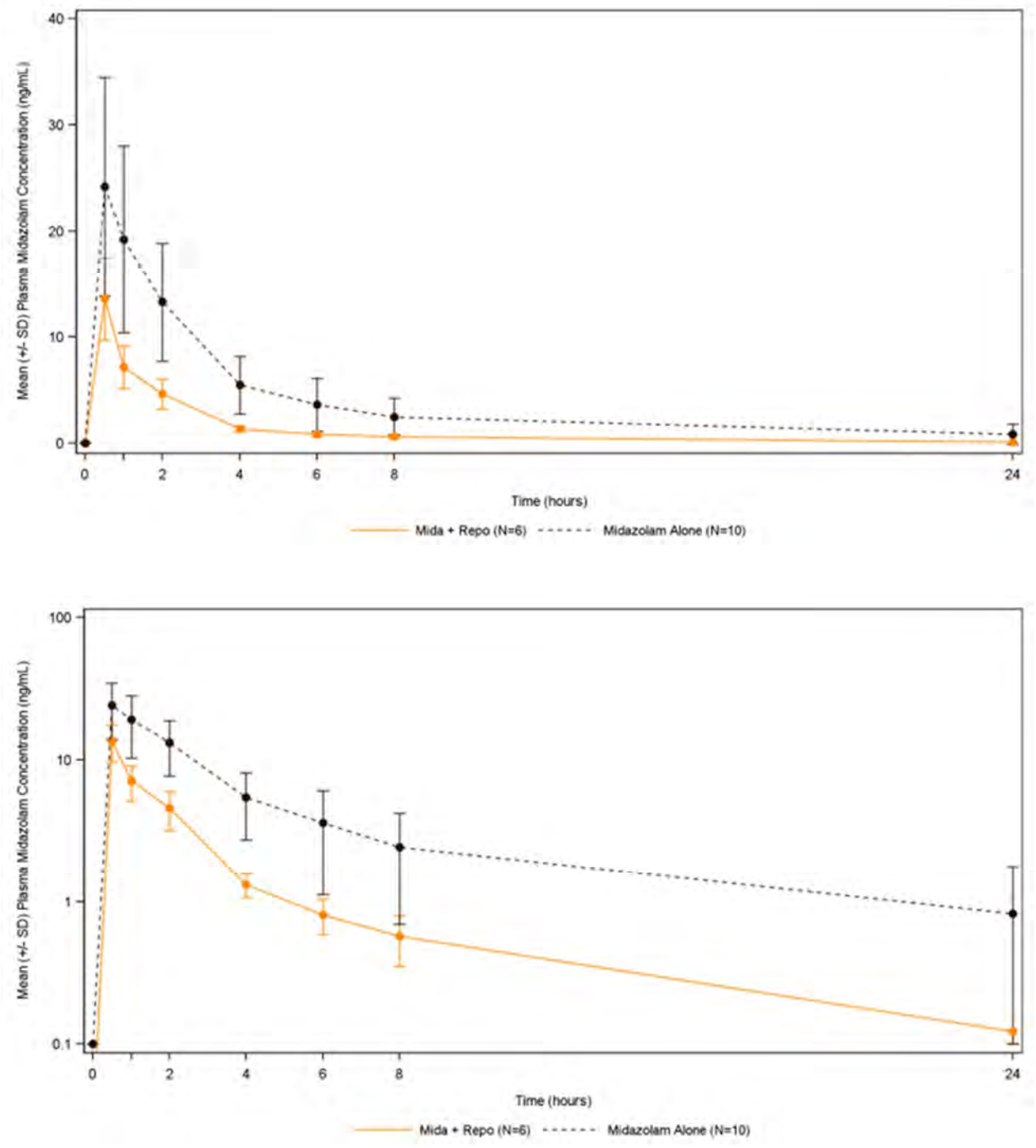
- 投与 A：Day -2 にミダゾラム 5 mg を単回経口投与した。
- 投与 B： Cycle 1 Day 1 に Repotrectinib 160 mg の 14 日間 QD 経口投与を開始し、Cycle 1 Day 15 に 160 mg の BID 投与に増量した。Cycle 1 Day 22 に Repotrectinib の朝投与との併用でミダゾラム 5 mg を単回経口投与した。

ミダゾラム及び 1'-ヒドロキシミダゾラムの濃度分析のため、Day -2 及び Cycle 1 Day 22 の投与前及び投与 24 時間後まで経時的に血液検体を採取した。また、Repotrectinib の濃度分析のため、Cycle 1 Day 1 及び Cycle 1 Day 22 の投与前及び投与 24 時間後まで血液検体を採取した。

当該試験には全 10 例を組み入れ、Cycle 1 Day 15 に 160 mg BID の反復投与に増量して試験を完了した 6 例のみを評価対象とした。ミダゾラム 5 mg を単独で単回投与又は Repotrectinib との併用で単回投与したときの血漿中濃度推移を Figure 2.1.5-1 に示す。また、ミダゾラムを単回投与したときのミダゾラムの血漿中 PK パラメータの要約統計量を Table 2.1.5-1 に、処置間比（併用投与／単独投与）の推定値を Table 2.1.5-2 に示す。

ミダゾラム単独投与時に対する Repotrectinib 160 mg の BID 投与と併用投与時のミダゾラムの AUC_{last}、AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何平均値比はそれぞれ 31.4%、31.0%及び 52.1%であった（Table 2.1.5-2）。終末相の $t_{1/2}$ は、ミダゾラムの単独投与［幾何平均値（CV%）：4.53 時間（81.1%）］と比較して、Repotrectinib の併用下で短縮した［2.21 時間（51.1%）］。

Figure 2.1.5-1: **ミダゾラム 5 mg を単独又は Repotrectinib 160 mg BID 反復経口投与との併用で単回経口投与したときのミダゾラムの平均（± SD）血漿中濃度推移（上段：線形スケール、下段：片対数スケール）**



Source: TRIDENT-1 P1 CSR Appendix 16.5 Figure 14.3.5.2
Abbreviations: BID = twice daily; N = number of subjects; SD = standard deviation.

Table 2.1.5-1: **ミダゾラム 5 mg を単独又は Repotrectinib 160 mg の BID 反復経口投与との併用で単回経口投与したときのミダゾラムの血漿中 PK パラメータの要約統計量**

Pharmacokinetic Parameters	Treatment A 5 mg Midazolam Alone [N = 10]	Treatment B 5 mg Midazolam + 160 mg Repotrectinib [N = 6]
AUC_{last} (ng•h/mL)	76.5 (53.2)	24.0 (15.2)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	81.9 (60.0)	25.3 (14.1)
C_{max} (ng/mL)	25.0 (36.2)	13.0 (32.9)
T_{max} (hours)	0.51 (0.50, 1.87)	0.48 (0.42, 0.55)
$t_{1/2}$ (hours)	4.53 (81.12)	2.21 (51.11)
MP ratio (C_{max})	0.314 (50.1)	0.369 (40.8)
MP ratio (AUC_{inf})	0.302 (67.5)	0.382 (32.0)

Source: TRIDENT-1 P1 CSR Appendix 16.5 Tables 14.4.9.3 and 14.4.9.4
Abbreviations: AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; BID = twice daily; C_{max} = maximum drug concentration; CV = coefficient of variation; MP ratio = metabolite (1'-hydroxymidazolam) to parent (midazolam) ratio; N = number of subjects; PK = pharmacokinetics; $t_{1/2}$ = terminal half-life; T_{max} = time to reach maximum observed plasma drug concentration..
Note: All PK parameters are presented Geometric Mean (CV%) except T_{max} values are presented as median (minimum, maximum).

Table 2.1.5-2: **ミダゾラム 5 mg を単独又は Repotrectinib 160 mg の BID 反復投与との併用で単回経口投与したときのミダゾラムの血漿中 PK パラメータの統計学的比較**

Parameter (Unit)	N/n	Midazolam Alone (Reference) Geometric LSM	Midazolam + Repotrectinib (Test) Geometric LSM	GMR Test/Reference (%)	90% CI (%)
AUC_{last} (ng·h/mL)	10/6	76.50	24.05	31.4	21.6 – 45.7
AUC_{inf} (ng·h/mL)	10/6	81.86	25.34	31.0	20.5 – 46.7
C_{max} (ng/mL)	10/6	25.02	13.05	52.1	38.3 – 71.1

Source: TRIDENT-1 P1 CSR Appendix 16.5 Table 14.4.10
Abbreviations: AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; BID = twice daily; C_{max} = maximum drug concentration; CI = confidence interval; GMR = geometric mean ratio; LSM = least squares mean; N = population size; n = sample size; PK = pharmacokinetics.

2.1.6 日本人患者における単回及び反復投与時の薬物動態

ROS1、NTRK1、NTRK2 又は NTRK3 遺伝子再構成を有する固形癌患者を対象として実施した TRIDENT-1 試験の第 2 相パートには日本人固形癌患者が組み入れられた。第 2 相パートへの日本人固形癌患者の組み入れに先立ち、日本人における Repotrectinib の安全性、忍容性及び PK を評価するための Lead-in コホートが設定された。第 2 相パートの選択基準及び除外基準の詳細は CSR（TRIDENT-1 P2 CSR 9.3 項）に要約する。被験者には Lead-in 期（Day -3）に Repotrectinib の 160 mg を単回投与した。Cycle 1 Day 1 に Repotrectinib 160 mg の 14 日間 QD 投与を開始し、その後（忍容性が確認された場合）Cycle 1 Day 15 より 160 mg を BID で反復投与した。Lead-in 期及び Cycle 1 Day 14 で、Repotrectinib は改変空腹条件下（水以外の飲食を投与 1 時間前～投与 2 時間後まで禁止）で投与した。それ以外では、食事の有無に関わらず Repotrectinib を投与した。

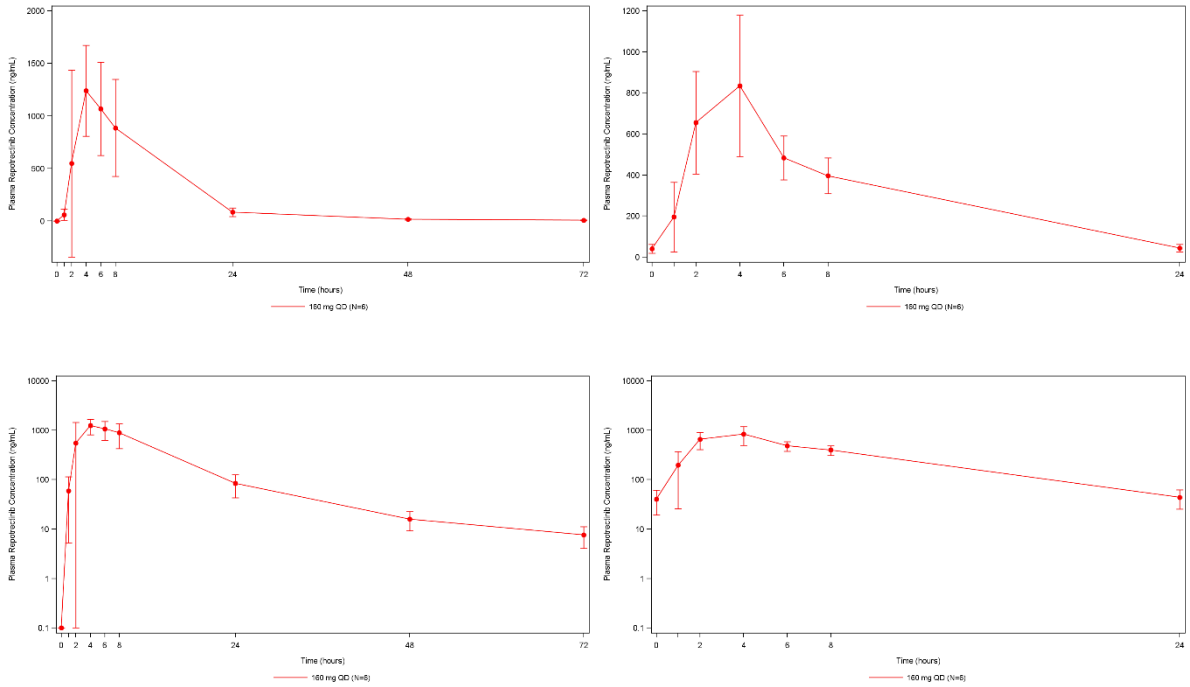
Repotrectinib の血漿中濃度分析のため、Day -3（投与 72 時間後まで）及び Cycle 1 Day 14（投与 24 時間後まで）に 6 例から経時的に血液検体を、並びに Cycle 2～4 の Day 1 にスパース PK 検体（投与前及び投与 4 時間後）を採取した。それ以外の日本人固形癌患者ではスパース検体を採取した。

Lead-in コホートで日本国内の実施医療機関で組み入れた PK 評価が可能な最初の成人固形癌患者 6 例において、インテンシブ PK 検体が採取された。Repotrectinib 160 mg を単回及び反復投与したときの Repotrectinib の血漿中濃度推移を Figure 2.1.6-1 に、Repotrectinib の血漿中 PK パラメータの要約統計量を Table 2.1.6-1 に示す。14 日間の反復投与による $AUC_{0\text{-}24}$ と C_{max} の累積係数の幾何平均値（幾何変動係数%）は、それぞれ 0.625（31.2%）及び 0.606（38.6%）であり（TRIDENT-1 P2 CSR Appendix 16.4 Table 14.4.12.1）、CYP3A4 の自己誘導によると考えられる曝露量の減少を示した。

日本人固形癌患者と第 1 相パートの外国人固形癌患者での曝露量（AUC_{last} 及び C_{max}）の一覧を Table 3.5.2-1 及び Table 3.5.2-2 に示す。第 1a 相の外国人固形癌患者と比較して、日本人固形癌患者に改変空腹条件下で単回投与したときの C_{max} 及び AUC_{last} の平均値は、それぞれ約 87%及び 26%高く、反復投与でそれぞれ約 80%及び 16%高かった。このような PK の差は、日本人固形癌患者では外国人固形癌患者に比べて体重が低いことに主に起因するものと考えられ、PPK 解析の結果（3.2 項）に一致する。

Figure 2.1.6-1: **日本人 Lead-in コホート固形癌患者に Repotrectinib を単回投与（Day -3）及び反復投与（Cycle 1 Day 14）したときの Repotrectinib の平均（± SD）血漿中濃度推移（上段：線形スケール、下段：片対数スケール）**

Day -3 Cycle 1 Day 14



Source: TRIDENT-1 P2 CSR Appendix 16.4 Figures 14.3.6.1 and 14.3.6.2
Abbreviations: N = number of subjects; QD = once daily; SD = standard deviation.

Table 2.1.6-1: **日本人 Lead-in コホート固形癌患者に Repotrectinib を単回投与（Day -3）及び反復投与（Cycle 1 Day 14）したときの Repotrectinib の血漿中 PK パラメータの要約統計量**

Pharmacokinetic Parameters	Day -3 160 mg Repotrectinib [N = 6]	Cycle 1 Day 14 160 mg Repotrectinib QD [N = 6]
C_{max} (ng/mL)	1350 (46.4)	816 (40.3)
T_{max} (h)	3.81 (1.95, 5.62)	3.73 (2.00, 3.82)
AUC_{last} (ng•h/mL)	11800 (44.4)	5810 (27.1)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	12000 (43.8)	-
$t_{1/2}$ (h)	14.22 (19.27)	-
CL/F (L/h)	13.4 (43.8)	-
V_z/F (L)	274 (64.2)	-

Source: TRIDENT-1 P2 CSR Appendix 16.4 Table 14.4.12.1
Abbreviations: AUC = area under the plasma concentration-time curve; AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; CL/F = apparent total plasma clearance; C_{max} = maximum drug concentration; CV = coefficient of variation; N = number of subjects; PK = pharmacokinetics; QD = once daily; $t_{1/2}$ = terminal half-life; T_{max} = time to reach maximum observed plasma drug concentration; V_z/F = apparent volume of distribution.
Note: AUC and C_{max} are presented as geometric mean (geometric CV%). T_{max} values are presented as median (minimum, maximum).

2.2 TPX-0005-09 試験

本試験は、Repotrectinib の絶対的バイオアベイラビリティ及びマスバランスの評価を目的とし、健康成人男性を対象とした、第 1 相、オープンラベル，非ランダム化、2 パート、固定シーケンス、クロスオーバー試験である。

2.2.1 TPX-0005-09 試験パート A

本試験パート A は、Repotrectinib の絶対的バイオアベイラビリティを評価することを目的とした。パート A の結果は（M2.7.1、2.1.1 項）に示す。

2.2.2 TPX-0005-09 試験パート B

本試験パート B は、マスバランス、PK 及び代謝物プロファイリングの評価を目的とした。パート A では Day 1 で、被験者に Repotrectinib の 160 mg カプセルを経口投与するとともに、[^{14}C]-Repotrectinib 標識体を静脈内投与した。15 日間の休薬期間の後、パート B として Day 16 に 10 時間以上絶食して約 100 μCi の放射能を含む[^{14}C]-Repotrectinib 160 mg を経口懸濁液として単回投与した。Repotrectinib の血漿中濃度並びに全血及び血漿中の総放射能を測定するため、経時的に 168 時間まで血液検体を採取した。また、Repotrectinib の尿中濃度及び放射能を測定するため、投与後最大 672 時間まで尿検体を採取した。さらに、糞便中放射能を測定するため、投与後最大 672 時間まで糞便検体を採取した。

被験者は、23 日以上～44 日後まで臨床試験施設に入院した。以下の基準の全てに合致した場合、被験者は Day 23 以降に臨床試験施設を退院した。

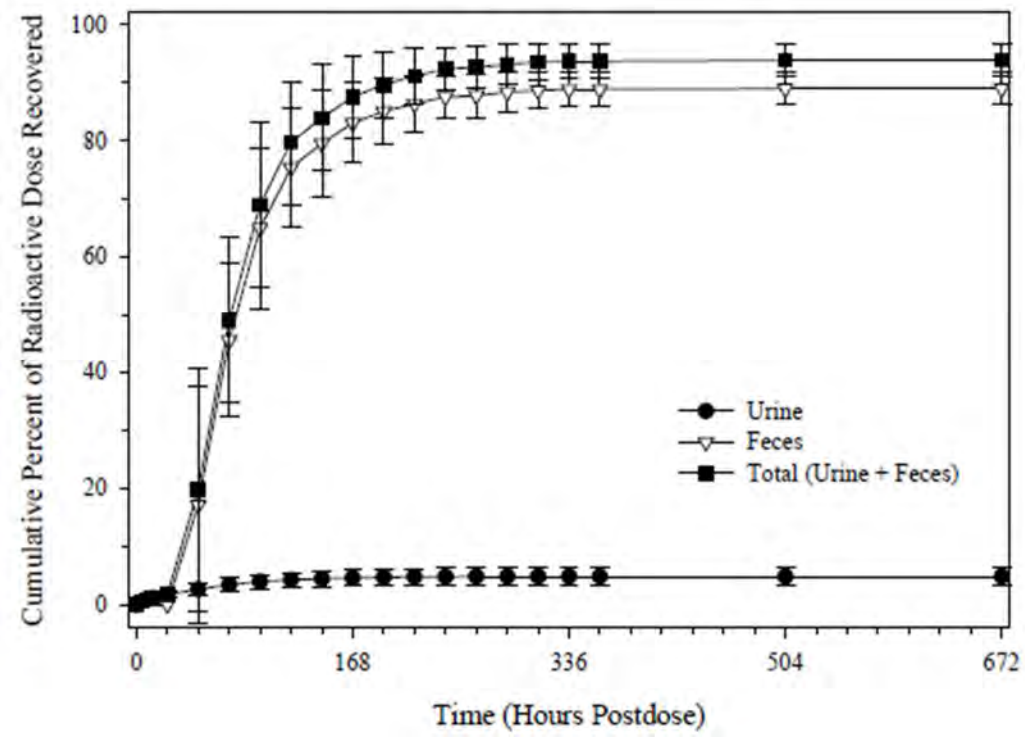
- 血漿中放射能濃度が連続する 2 回の採取時点で定量限界未満
- マスバランス試験での回収率が 90%以上
- 3 回連続の採取期間（各 24 時間）で、全排泄物（尿及び糞便）中に回収された放射能が全投与放射能の 1%以下

結果：

マスバランス

約 100 µCi の放射能を含む[^{14}C]-Repotrectinib 160 mg を経口懸濁液として単回投与したとき、投与後最大 672 時間までの総放射能回収率の平均値は 93.7%であった。投与放射能の主要な消失経路は糞便中であった（Figure 2.2.2-1）。最終採取間隔までに、平均で投与量の 88.8%が糞便中に、4.84%が尿中に回収された。回収された放射能の大部分（91.0%）は、投与後の最初の 216 時間で排泄された。

Figure 2.2.2-1: **[^{14}C]-Repotrectinib 160 mg（100 µCi）を単回経口投与後に尿及び糞便中に回収された放射能の累積割合（平均値 ± SD）**



Source: TPX-0005-09 CSR Addendum Radioanalysis Report (Amended Final Report 1) Figure 2
Abbreviations: SD = standard deviation.
Note: One subject was omitted from mean and standard deviation.

PK 結果の要約

Repotrectinib 及び総放射能の PK パラメータの要約統計量を Table 2.2.2-1 に、Repotrectinib 及び総放射能の濃度推移を Figure 2.2.2-2 に示す。

[^{14}C]-Repotrectinib 160 mg を経口懸濁液として単回投与したとき、Repotrectinib は速やかに吸収され、血漿中での T_{max} の中央値は 1.50 時間であった。C_{max} に到達した後、Repotrectinib の血漿中濃度は多相性に低下し、終末相の $t_{1/2}$ の幾何平均値は 40.9 時間であった。血漿及び全血中の総放射能は、Repotrectinib と同様の時間で最大値に達し、血漿中総放射能及び全血中総放射能の T_{max} の中央値はそれぞれ、1.50時間及び1.25時間であった。血液／血漿濃度比の平均値は、投与48時間後まで0.549～0.795 の範囲にあり、Repotrectinib 由来放射能の血球中への分布は限定的であった。血漿中の総放射能に対する Repotrectinib の AUC_{inf} の幾何平均値比は 73.3%、個別被験者での比は 61.5%～88.4%の範囲にあった。このことから循環血中では Repotrectinib の未変化体が主な薬物由来成分であるが、代謝物も存在することが示唆された。さらに、血漿中の Repotrectinib と総放射能の PK プロファイルが並行して推移していることから、$t_{1/2}$ の長い代謝物は存在しないことが示唆された。

Table 2.2.2-1: [^{14}C]-Repotrectinib 160 mg（100 µCi）を単回経口投与したときの Repotrectinib 及び総放射能の PK パラメータの要約統計量（パート B）

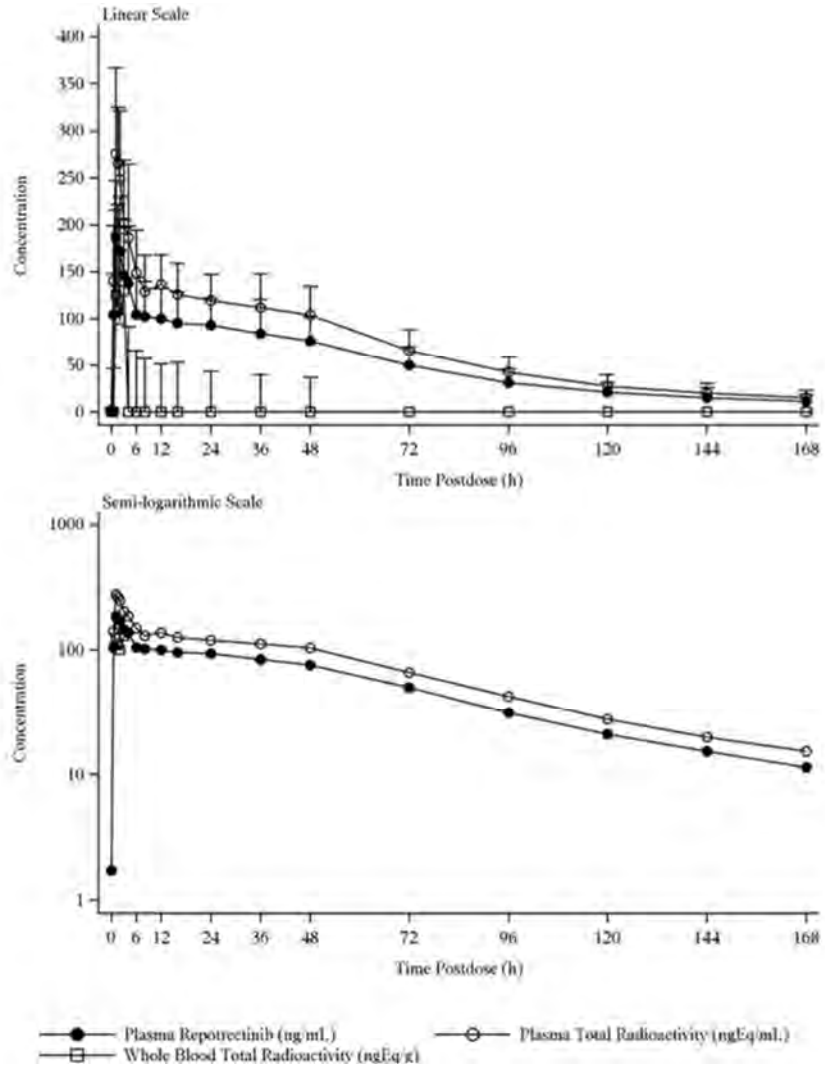
Parameter	Plasma Repotrectinib (N = 7)	Plasma Total Radioactivity (N =7)	Whole Blood Total Radioactivity (N = 7)
AUC_{last} (ng•h/mL)[a]	8000 (33.9)	10900 (27.2)	864 (161.0)[b]
AUC_{inf} (ng•h/mL)[a]	8650 (36.9)	11800 (29.9)	NC (NC)[d]
C_{max} (ng/mL)[a]	194 (35.6)	294 (30.5)	186 (16.0)[b]
T_{max} (hours)	1.50 (1.00-4.00)	1.50 (1.00-4.00)	1.25 (1.00-4.00)[b]
$t_{1/2}$ (hours)	40.9 (21.5)	42.2 (19.0)	NC (NC)[c]
CL/F (L/h)	19.0 (36.5)	NA	NA
V_z/F (L)	1120 (27.8)	NA	NA
CL_R (L/h)	0.141 (21.1)	NA	NA
AUC_{inf} Plasma Repotrectinib/Total Radioactivity Ratio	NA	0.733 (14.2)	NA

Source: TPX-0005-09 CSR Table 14.2.1-2b
Abbreviations: AUC = area under the concentration-time curve; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration (t_{last}); CL/F = apparent total clearance; CL_R = renal clearance; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation (%); max = maximum; min = minimum; N = number of subjects; NA = not applicable; NC = not calculated; PK = pharmacokinetics; $t_{1/2}$ = apparent terminal elimination half-life; T_{max} = time of the maximum observed concentration; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase.

Notes: Geometric mean (CV%) statistics presented; for T_{max} median (min-max) statistics presented.

[a] Units for whole blood total radioactivity AUC and C_{max} are (ngEq·h/g) and (ngEq/g), respectively.
[b] n = 6.
[c] n = 2.
[d] n = 0.

Figure 2.2.2-2: **[^{14}C]-Repotrectinib 160 mg を単回経口投与したときの Repotrectinib の血漿中濃度推移並びに総放射能の血漿及び全血中濃度推移（算術平均値 + SD、N = 7）（上段：線形スケール、下段：片対数スケール）**



Source: TPX-0005-09 CSR Figure 3
Abbreviations: N = number of subjects; SD = standard deviation.

代謝物のプロファイリングの結果：

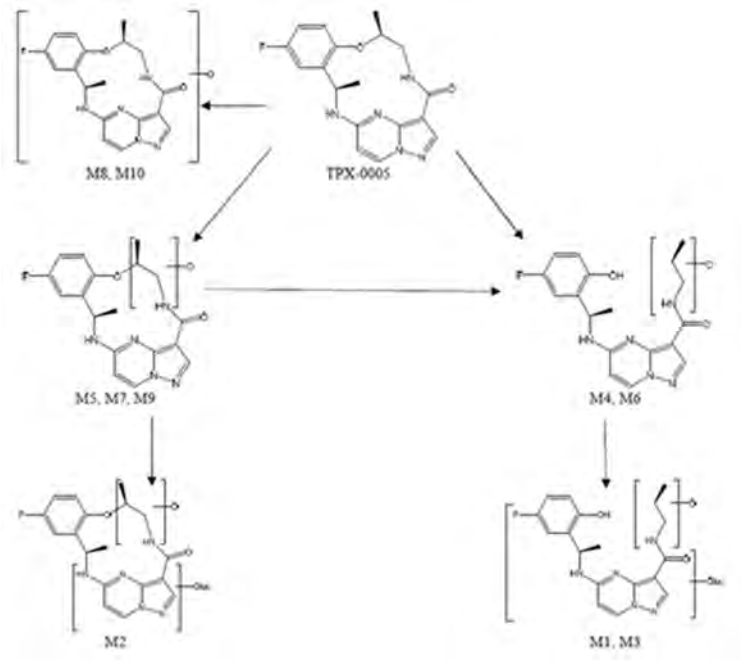
ヒトにおける Repotrectinib の推定代謝経路を Figure 2.2.2-3 に示す。プールした尿及び糞便中の Repotrectinib 及びその代謝物を定量した結果は CSR（TPX-0005-09 試験 CSR Table 13）に示す。

健康成人男性 7 例に[^{14}C]-Repotrectinib を単回経口投与したとき、全被験者のプール血漿抽出物中に認められた放射能（AUC）の大部分（84.3%）を Repotrectinib の未変化体が占めていた。循環血中の代謝物は、M1/M3［Repotrectinib の水和体（+O、+2H）のグルクロン酸抱合体］、M2（Repotrectinib の水酸化体のグルクロン酸抱合体）、M5 及び M9（Repotrectinib の水酸化体）であった。循環血中の全薬物由来放射能の 10%を超える代謝物は認められなかった。

排泄物中では、投与量の約 51%（糞便中：50.6%、尿中：0.56%）は未変化体として排泄され、残りは代謝物として排泄された。尿中に検出された主な代謝物は二次的代謝産物であるグルクロン酸抱合体（すなわち、M1、M2 及び M3）及び水酸化体（M7）であったが、4 種の代謝物の合計は投与量の 3.5%未満であった。糞便中に検出された代謝物で主なものは、水和体［M4（投与量の約 13%）及び M6（約 6%）］並びに水酸化体［M5（約 7%）並びに M7 及び M9（各 1%未満）］であった。これらの代謝物はそのまま排泄されるか、又は腸内細菌叢の作用によりグルクロン酸抱合体 M1/M3 及び M2 が脱抱合され生成した可能性がある。

検出されたヒト代謝物は、いずれも以前にラット及びサルの血漿及び排泄物中で検出されている。これらのデータから、主要かつ安定又はヒト特有の代謝物は存在しないことが示唆された。血漿、尿及び糞便中における代謝物プロファイルの動物種間比較を M2.6.4、5.3 項に示す。

Figure 2.2.2-3:　　ヒト血漿及び排泄物中における Repotrectinib の推定代謝経路



Source: TPX-0005-09 CSR Figure 5

2.3　　TPX-0005-10 試験

本試験は、CYP3A4 及び P-gp 阻害薬（イトラコナゾール）又は CYP3A4 誘導薬（リファンピシン）が Repotrectinib の PK に及ぼす影響を検討することを目的とし、健康成人を対象とした、第 1 相、2 パート、オープンラベル、固定シーケンス試験である。被験者は、Repotrectinib の各投与前 10 時間以上絶食し、投与後 4 時間以上絶食を継続した。

パート 1：イトラコナゾールの DDI 試験では、用量漸増デザインを採用した。すなわち、Repotrectinib 80 mg［コホート 1（n = 2）］で投与を開始し、80 mg での安全性及び PK データが許容可能と判断された場合、160 mg［コホート 2（n = 2）］まで増量することとした。コホート 3（n = 12）の用量は、先行するコホートで安全と判断された最高用量とし、いずれのコホートも以下に示す投与 A、投与 B の順で投与することとした。

- 投与 A：Day 1 に Repotrectinib を単回経口投与する［コホート 1（n = 2）で 80 mg、コホート 2（n = 2）及びコホート 3（n = 12）で 160 mg まで］。
- 投与 B：全ての被験者は、Day 11 にイトラコナゾール 200 mg の 11 日間連続 QD 経口投与を開始し、Day 15 にイトラコナゾールとの併用で Repotrectinib（Day 1 と同用量）を単回経口投与した。

パート 2：リファンピシンの DDI 試験では、安全性を確認する 4 例の先行投与群から開始した。先行投与群で Repotrectinib とリファンピシンの併用投与から 96 時間以上経過後の安全性及び忍容性データに基づき、残り 10 例に治験薬を投与した。

- 投与 C：Day 1 に Repotrectinib 160 mg を単回経口投与した。
- 投与 B：全ての被験者は、Day 11 にリファンピシン 600 mg の 14 日間連続 QD 経口投与を開始し、Day 18 にリファンピシンとの併用で Repotrectinib 160 mg を単回経口投与した。

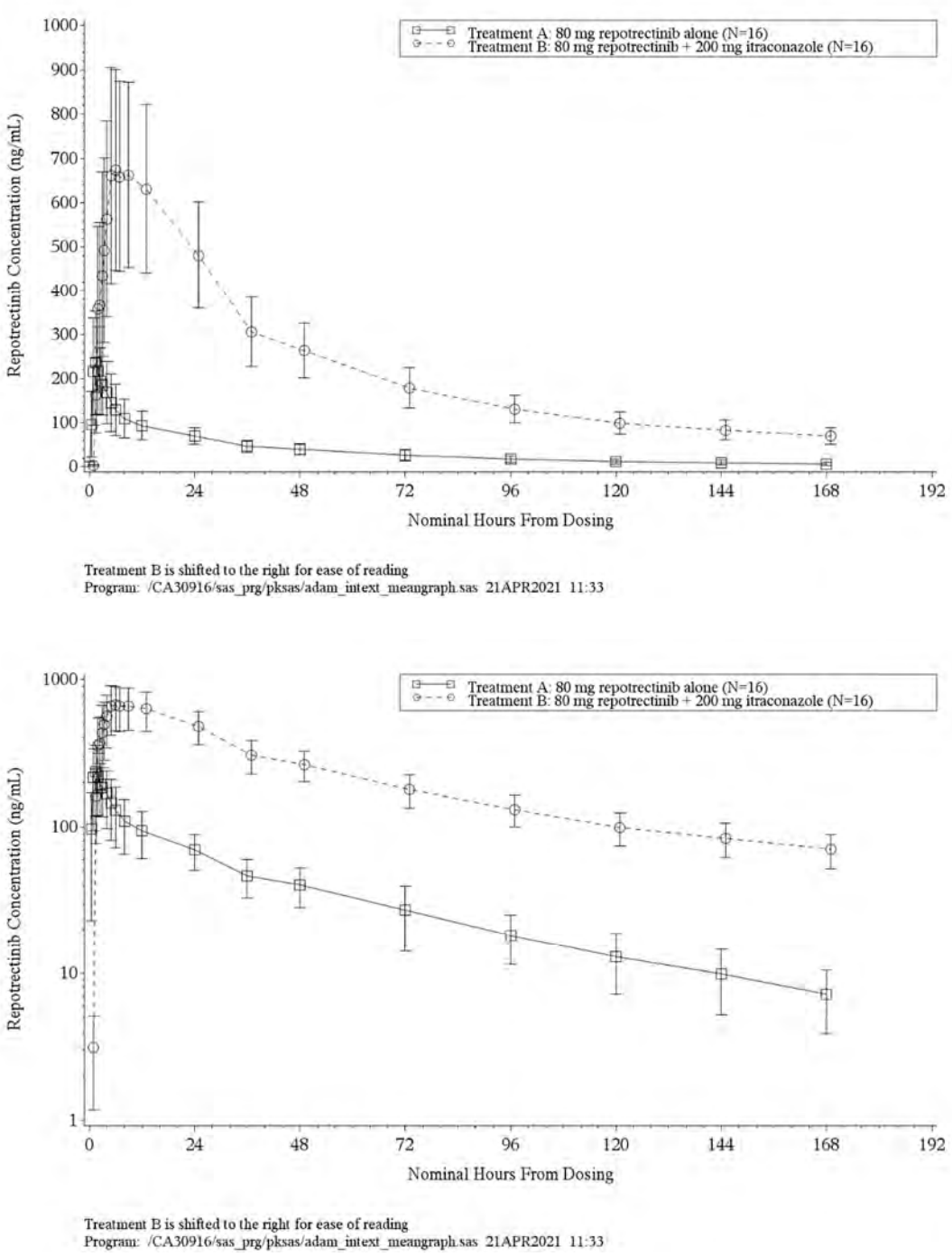
Repotrectinib の血漿中濃度測定のため、Repotrectinib の各投与後 168 時間まで経時的に血液検体を採取した。

結果：

パート 1：コホート 1 で Repotrectinib 80 mg とイトラコナゾールを併用投与した後の安全性、忍容性及び PK データをレビューした結果、重大な安全性上の懸念は認められなかったものの、イトラコナゾール併用下で Repotrectinib の曝露量の有意な増加が認められた。このため、パート 1 の全 16 例に対する Repotrectinib の用量を 80 mg に設定し、用量漸増は行わなかった。Repotrectinib 80 mg を単独又はイトラコナゾールとの併用で単回経口投与したときの Repotrectinib の血漿中濃度推移を Figure 2.3-1 に示す。また、Repotrectinib の血漿中 PK パラメータの要約統計量を Table 2.3-1 に、PK パラメータの処置間比の推定値（併用投与／単独投与）を Table 2.3-2 に示す。

Repotrectinib 単独投与時に対するイトラコナゾール併用投与時の Repotrectinib の AUC_{last}、AUC_{inf}及び C_{max} の幾何平均値比はそれぞれ 631%、689%及び 267%であった（Table 2.3-2）。イトラコナゾールを併用したときの Repotrectinib の終末相の $t_{1/2}$［平均値（SD）：69.3（8.4）時間］は、Repotrectinib を単独経口投与したとき［51.5（8.9）時間］と比較して長かった。

Figure 2.3-1: **Repotrectinib 80 mg の単独又はイトラコナゾールとの併用で単回経口投与したときの Repotrectinib の血漿中濃度推移（算術平均値 ± SD）（パート 1）（上段：線形スケール、下段：片対数スケール）**



Source: TPX-0005-10 CSR Figures 11-1 and 11-2
Abbreviations: N = number of subjects; SD = standard deviation.

Table 2.3-1: **Repotrectinib 80 mg の単独又はイトラコナゾールとの併用で単回経口投与したときの Repotrectinib の血漿中 PK パラメータの要約統計量（パート 1）**

Pharmacokinetic Parameters	Treatment A 80 mg Repotrectinib Alone [N = 16]	Treatment B 80 mg Repotrectinib + 200 mg Itraconazole [N = 16]
AUC_{last} (ng•h/mL)	5755 (30.0)	36300 (24.8)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	6282 (31.0)	43280 (24.2)
C_{max} (ng/mL)	271.8 (32.8)	726.6 (32.7)
T_{max} (hours)	1.500 (0.50, 4.00)	5.000 (2.07, 12.07)
$t_{1/2}$ (hours)	51.522 ± 8.8912	69.313 ± 8.3656
CL/F (L/h)	13.31 ± 4.2146	1.902 ± 0.50678
V_z/F (L)	976.3 ± 297.57	190.1 ± 53.588

Source: TPX-0005-10 CSR Tables 14.2.1.5 and 14.2.1.6
Abbreviations: AUC = area under the plasma concentration-time curve; AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; CL/F = apparent total plasma clearance; C_{max} = maximum drug concentration; CV = coefficient of variation; N = number of subjects; PK = pharmacokinetics; QD = once daily; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = terminal half-life; T_{max} = time to reach maximum observed plasma drug concentration; V_z/F = apparent volume of distribution.
Treatment A: 80 mg Repotrectinib (2 x 40 mg capsules) at Hour 0 on Day 1 of Period 1
Treatment B: 200 mg itraconazole (20 mL of 10 mg/mL oral solution) administered QD for 11 days with 80 mg Repotrectinib (2 x 40 mg capsules) coadministered at Hour 0 on Day 5 of Period 2 (Day 15 following Repotrectinib administration in Period 1)
Notes: AUC and C_{max} are presented as geometric mean (geometric CV%); T_{max} values are presented as median (minimum, maximum); Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD.

Table 2.3-2: **Repotrectinib 80 mg の単独又はイトラコナゾールとの併用で単回経口投与したときの Repotrectinib の血漿中 PK パラメータの統計学的比較（パート 1）**

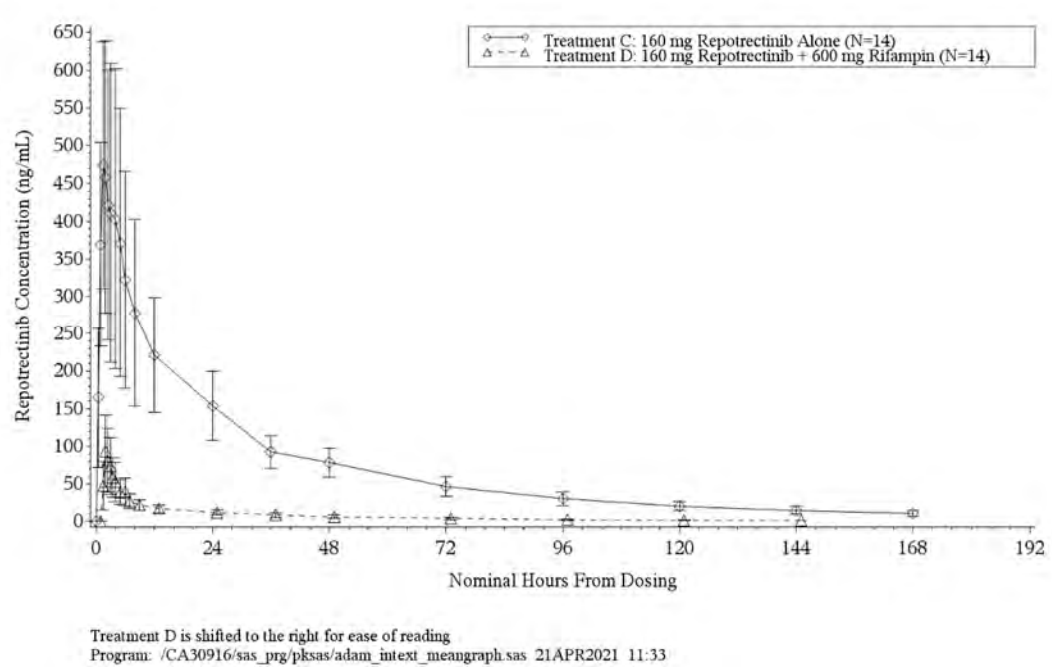
Parameter	Treatment A Repotrectinib Alone (Reference) Geometric LSMs (N = 16)	Treatment B Repotrectinib + Itraconazole (Test) Geometric LSMs (N = 16)	GMR (%)	90% Confidence Interval (%)	Intra-subject CV%
AUC_{last} (ng•h/mL)	5755.2	36302	630.77	573.74 - 693.48	15.38
AUC_{inf} (ng•h/mL)	6281.9	43277	688.92	625.57 - 758.68	15.66
C_{max} (ng/mL)	271.8	726.6	267.38	231.54 - 308.77	23.54

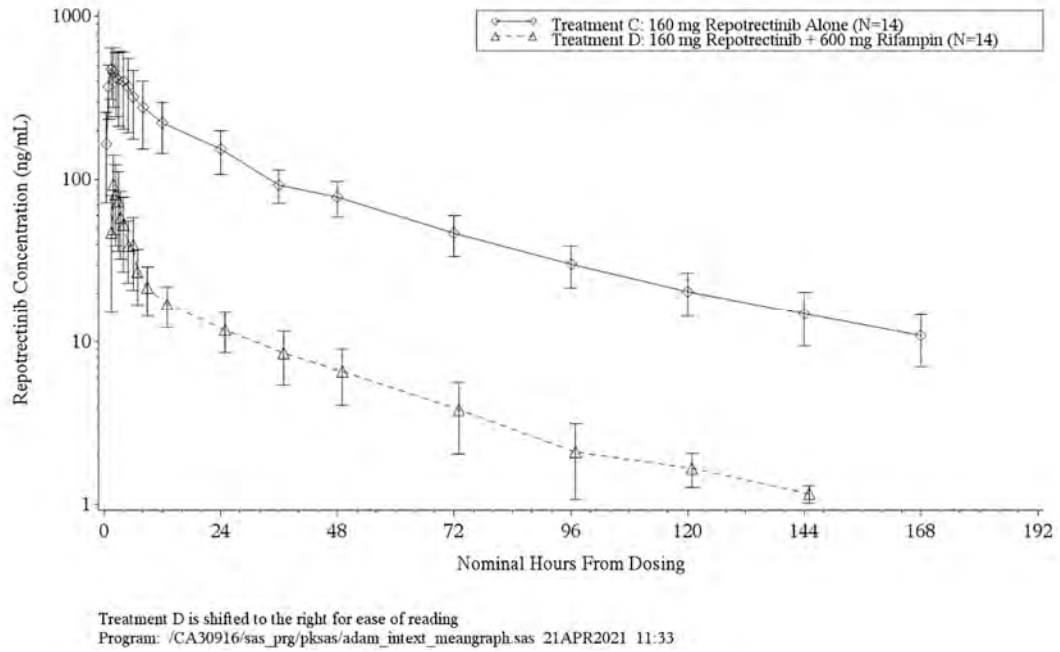
Source: TPX-0005-10 CSR Table 14.2.1.17
Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; C_{max} = maximum drug concentration; CV = coefficient of variation; GMR = geometric mean ratio; LSM = least-squares mean; MSE = mean squared error; N = number of subjects; PK = pharmacokinetics; QD = once daily.
Treatment A: 80 mg Repotrectinib (2 x 40 mg capsules) at Hour 0 on Day 1 of Period 1
Treatment B: 200 mg itraconazole (20 mL of 10 mg/mL oral solution) administered QD for 11 days with 80 mg Repotrectinib (2 x 40 mg capsules) coadministered at Hour 0 on Day 5 of Period 2 (Day 15 following Repotrectinib administration in Period 1)
Notes: Parameters were ln-transformed before analysis.
Geometric least-squares means (LSMs) were calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100 x (test/reference).
Intra-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[MSE]-1), where MSE = Residual variance from the ANOVA.

パート 2：先行投与群で Repotrectinib とリファンピシンを併用投与した後の安全性及び忍容性データを検討した。その結果、重大な安全性上の懸念は認められなかったため、パート 2 の残る 10 例では、Repotrectinib の用量として 160 mg を用いた。Repotrectinib 160 mg を単独又はリファンピシンとの併用で単回経口投与したときの Repotrectinib の血漿中濃度推移を Figure 2.3-2 に示す。また、Repotrectinib の血漿中 PK パラメータの要約統計量を Table 2.3-3 に、PK パラメータの処置間比の推定値（併用投与／単独投与）を Table 2.3-4 に示す。

Repotrectinib 単独投与時に対するリファンピシン併用投与時の Repotrectinib の AUC_{last}、AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何平均値比はそれぞれ 8.40%、8.39%及び 20.9%であった（Table 2.3-4）。リファンピシンを併用したときの Repotrectinib の終末相の $t_{1/2}$［平均値（SD）：27.9（6.4）時間］は、Repotrectinib を単独経口投与したとき［46.1（6.3）時間］と比較して短かった。

Figure 2.3-2: **Repotrectinib 160 mg を単独又はリファンピシンとの併用で単回経口投与したときの Repotrectinib の血漿中濃度推移（算術平均値 ± SD）（パート 2）（上段：線形スケール、下段：片対数スケール）**





Source: TPX-0005-10 CSR Figures 11-6 and 11-7
Abbreviations: N = number of subjects; SD = standard deviation.

Table 2.3-3: **Repotrectinib 160 mg を単独又はリファンピシンとの併用で単回経口投与したときの Repotrectinib の血漿中 PK パラメータの要約統計量（パート 2）**

Pharmacokinetic Parameters	Treatment C 160 mg Repotrectinib Alone [N = 14]	Treatment D 160 mg Repotrectinib + 600 mg Rifampin [N = 14]
AUC_{last} (ng•h/mL)	11750 (27.5)	987.5 (31.0)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	12460 (27.8)	1046 (28.4)
C_{max} (ng/mL)	547.4 (29.1)	114.7 (30.1)
T_{max} (hours)	1.750 (1.00, 5.00)	1.500 (0.50, 3.00)
$t_{1/2}$ (hours)	46.100 ± 6.3119	27.859 ± 6.3731
CL/F (L/h)	13.30 ± 3.7001	158.4 ± 42.290
V_z/F (L)	879.6 ± 261.59	6407 ± 2371.3

Source: TPX-0005-10 CSR Tables 14.2.1.7 and 14.2.1.8
Abbreviations: AUC = area under the plasma concentration-time curve; AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; CL/F = apparent total plasma clearance; C_{max} = maximum drug concentration; CV = coefficient of variation; N = number of subjects; PK = pharmacokinetics; QD = once daily; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = terminal half-life; T_{max} = time to reach maximum observed plasma drug concentration; V_z/F = apparent volume of distribution.
Treatment C: 160 mg Repotrectinib (4 x 40 mg capsules) at Hour 0 on Day 1 of Period 1
Treatment D: 600 mg rifampin (2 x 300 mg capsules) administered QD for 14 days (Day 1 to Day 14 of Period 2) with 160 mg Repotrectinib (4 x 40 mg capsules) coadministered at Hour 0 on Day 8 of Period 2
Notes: AUCs and C_{max} are presented as geometric mean (geometric CV%).
T_{max} values are presented as median (minimum, maximum).
Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD.

Table 2.3-4: **Repotrectinib 160 mg を単独又はリファンピシンとの併用で単回経口投与したときの Repotrectinib の血漿中 PK パラメータの統計学的比較（パート 2）**

Parameter	Treatment C Repotrectinib Alone (Reference) Geometric LSMs (N = 14)	Treatment D Repotrectinib + Rifampin (Test) Geometric LSMs (N = 14)	GMR (%)	90% Confidence Interval (%)	Intra-subject CV%
AUC_{last} (ng•h/mL)	11750	987.50	8.40	7.29 - 9.69	21.49
AUC_{inf} (ng•h/mL)	12457	1045.6	8.39	7.28 - 9.67	21.43
C_{max} (ng/mL)	547.4	114.7	20.94	17.99 - 24.38	23.01

Source: TPX-0005-10 CSR Table 14.2.1.18
Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; C_{max} = maximum drug concentration; CV = coefficient of variation; GMR = geometric mean ratio; LSM = least-squares mean; MSE = mean squared error; N = number of subjects; PK = pharmacokinetics; QD = once daily.
Treatment C: 160 mg Repotrectinib (4 x 40 mg capsules) at Hour 0 on Day 1 of Period 1
Treatment D: 600 mg rifampin (2 x 300 mg capsules) administered QD for 14 days (Day 1 to Day 14 of Period 2) with 160 mg Repotrectinib (4 x 40 mg capsules) coadministered at Hour 0 on Day 8 of Period 2
Notes: Parameters were ln-transformed before analysis.
Geometric least-squares means (LSMs) were calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100 x (test/reference)
Intra-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[MSE]-1), where MSE = Residual variance from the ANOVA.

2.4 TPX-0005-11 試験

本試験は、健康成人男性 14 例を対象とする、第 1 相、オープンラベル、ランダム化、2 期 2 群、クロスオーバー試験であり、Repotrectinib を単回投与したときの高脂肪食が PK に及ぼす影響を評価することを目的とした。結果は（M2.7.1、2.2.2 項）に示す。

2.5 TPX-0005-14 試験

本試験は、健康成人男性を対象とする、第 1 相、オープンラベル、ランダム化、3 期 4 群、クロスオーバー試験であり、Repotrectinib の Generation 2 製剤と Generation 1 製剤の生物学的同等性、及び食事の影響を評価することを目的とした。結果は（M2.7.1、2.2.3 項）で示す。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、全試験を通しての PK データの比較（3.1 項及び 3.5 項）及び PPK 解析に基づく検討（3.2 項）により、PK の個体内変動及び個体間変動をもたらす要因並びに内因性要因及び外因性要因の影響を検討した結果（3.3 項）を記載した。また、薬物相互作用（3.4 項）、QTc 延長評価（3.6 項）、

並びに曝露量と有効性及び安全性の E-R 関係の評価（3.7 項）を通じて、推奨用法・用量の根拠を示した（3.8 項）。

3.1 Repotrectinib の薬物動態の特性

本項では、in vitro 及び in vivo 試験に基づき、Repotrectinib の ADME の特性を要約する。内因性又は外因性因子によるこれらの特性の変化の影響を 3.3 項で考察する。

3.1.1 Repotrectinib の吸収

3.1.1.1 吸収

生物薬剤学及び関連する分析法の概要（M2.7.1、1.1 項及び 3.2 項）に記載したとおり、Repotrectinib は低い溶解性と高い膜透過性を有する。このため、その吸収は溶解性により制限される。Repotrectinib の経口投与後の吸収は中程度以上である。

Repotrectinib は in vitro で高い膜透過性を示した。Caco-2 細胞における Repotrectinib（10 μM）の膜透過性は、頂端膜側から基底膜側（A→B）が 5.7×10^{-6} cm/s、基底膜側から頂端膜側（B→A）が 41.4×10^{-6} cm/s であった。Repotrectinib は P-gp の基質であり、BCRP の基質の可能性もある。ベラパミル（P-gp 阻害薬）の存在下、A→B 及び B→A への透過性はそれぞれ 15.3×10^{-6} 及び 16.3×10^{-6} cm/s であり、高い膜透過性を示す対照薬であるワルファリン（A→B：25.0×10^{-6} cm/s、B→A：17.7×10^{-6} cm/s）に相当する値であった。これらの結果は、Repotrectinib が高い膜透過性を有することを示す（M2.7.1、1.1 項及び 3.2 項）。

改変空腹条件下で Repotrectinib 160 mg を単回経口投与したときの T_{max} の中央値（範囲）は 3.0 時間（1.0～7.8 時間）、160 mg を BID で経口投与したときの定常状態で 2.0 時間（1.4～4.1 時間）であった。空腹条件下での Repotrectinib の絶対的バイオアベイラビリティの平均値（CV%）は 45.7%（19.6%）であった。

Repotrectinib は、TRIDENT-1 試験第 2 相パートでは、食事の有無に関係なく投与された。

3.1.1.2 バイオアベイラビリティ

カプセル製剤（Generation 1 製剤、4 × 40 mg）を空腹時に経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティの平均値（CV%）は 45.7%（19.6%）であった（M2.7.1、3.2 項）。

3.1.1.3 食事の影響

Repotrectinib の吸収に及ぼす食事の影響を（M2.7.1、3.1.2 項）に示す。健康成人において、1 晩絶食後の空腹時投与と比較して、食後投与（高脂肪食）では Repotrectinib の T_{max} が 2 時間から 5 時間へと遅延し、C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値比はそれぞれ 249%及び 156%で、曝露量の増加が認められた（TPX-0005-11 試験）。

食事により Repotrectinib の曝露量は増加したものの、TRIDENT-1 試験の第 1a 相（改変空腹条件下）、第 1c 相（食後条件下）及び第 2 相パート（食事の有無に関わらず投与）における安全性の比較では、3 つの異なる食事条件による有害事象の発現に差は認められなかった（TRIDENT-1 P1 CSR 12.2 項及び TRIDENT-1 P2 CSR 12.2 項）。さらに、PPK 及び E-R 解析の結果により、Repotrectinib は食事の有無に関係なく投与可能であることが示された（3.3.2.1 項）。

3.1.2 Repotrectinib の分布

3.1.2.1 分布

健康成人に Repotrectinib を静脈内投与したとき、Repotrectinib の V_{ss} は中程度［平均値（CV%）：264 L（22.3%）］で、全身体液量より大きく、Repotrectinib が血管外に分布することが示された。

3.1.2.2 血漿蛋白結合

Repotrectinib の血漿蛋白結合を数種の動物で in vitro 平衡透析法により検討した（M4.2.2.3-3、Report 00101）。Repotrectinib の濃度 2 μM における血漿蛋白結合率は、マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトでそれぞれ 95.77%、94.92%、92.07%、92.65%及び 95.41%であった。次に、Repotrectinib の HSA 及びヒト AGP に対する結合を平衡透析法により評価した（M4.2.2.3-4、Report 00455）。蛋白溶液（HSA：40 mg/mL、AGP：0.5 mg/mL）を Repotrectinib の 0.3 及び 2 μM とインキュベートしたとき、HSA に対する結合率の平均値はそれぞれ 96.0%及び 95.2%、AGP に対する結合率の平均値はそれぞれ 10.5%及び 7.6%であった。Repotrectinib の HSA 及び AGP に対する結合に濃度依存性は認められなかった。これらの結果より、評価した動物種では Repotrectinib が血漿蛋白に強く結合すること、主に HSA に結合し、AGP に対する結合の程度は弱いことが示された。

3.1.2.3 血液／血漿濃度比

Repotrectinib（濃度：0.1、1 及び 10 μM）の血球への分布を、ヒト全血を用いて in vitro で評価した（M4.2.2.3-5、Report 00485）。Repotrectinib の血液／血漿濃度比は、0.1、1 及び 10 μM の濃度でそれぞれ 0.60、0.56 及び 0.50 であり、Repotrectinib の血球への分布は少なく、濃度に依存しないことが示唆された。

3.1.2.4 トランスポーター

Repotrectinib の膜透過性及び排出トランスポーターの基質認識性を Caco-2 細胞を用いて評価した。Caco-2 細胞と Repotrectinib（10 μM）を P-gp 阻害薬のベラパミル（100 μM）の存在下及び非存在下でインキュベートしたとき、頂端膜側から基底膜側（A→B）に対する基底膜側から頂端膜側（B→A）への見かけの透過性の比から算出した Efflux ratio は 7.3 から 1.1 に低下し、Repotrectinib が P-gp の基質であることが示唆された（M4.2.2.6-1、Report 00106）。さらに、P-gp 阻害薬である Valspodar 及びベラパミルを用いた Caco-2 輸送試験により、Repotrectinib が P-gp の基質であることが確認された（M4.2.2.6-2、Report 00493）。

Caco-2 細胞と Repotrectinib を BCRP 阻害薬である Novobiocin（50 μM）の存在下及び非存在下でインキュベートしたとき、Efflux ratio は 7.3 から 3.3 に低下し、Repotrectinib が BCRP の基質である可能性が示唆された（M4.2.2.6-1、Report 00106）。

Repotrectinib（濃度：1～10 μM）が、有機アニオントランスポーターである OATP1B1、OATP1B3、OAT1 及び OAT3、有機カチオントランスポーターである OCT1 及び OCT2、並びに MATE トランスポーターである MATE1 及び MATE2-K の基質となる可能性を、HEK293 トランスフェクト細胞株及び膜小胞中 BSEP を用いて検討した。その結果、Repotrectinib は BSEP、OATP1B1 及び OCT2 の基質ではなかった。また、1 及び 3 μM の濃度で OATP1B3、並びに 1 μM の濃度で OAT1、OAT3、OCT1 及び MATE1 の基質ではなかったものの、MATE2-K の基質である可能性が認められた。Repotrectinib の尿中排泄率は低い（< 1%）ことから、MATE2-K の阻害薬を同時投与しても Repotrectinib の曝露量に臨床的に重要な影響を及ぼすことは考えにくい。

要約すると、Repotrectinib は P-gp の基質であり、BCRP 及び MATE2-K の潜在的基質であるが、BSEP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2 及び MATE1 の基質ではない。

3.1.3 Repotrectinib の代謝

Repotrectinib の in vitro での代謝を、マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソーム及び凍結肝細胞を用いて検討した（M4.2.2.4-3、Report 00216）。Repotrectinib を肝ミクロソームとともに 1 μM の濃度で 60 分間、懸濁肝細胞とともに 5 μM の濃度で 240 分間インキュベートした。評価した動物種における Repotrectinib の in vitro での代謝は、サル（見かけの終末相の $t_{1/2}$：肝ミクロソーム中で 30～34 分、肝細胞中で約 90 分）を除き、概して遅かった（見かけの終末相の $t_{1/2}$：肝ミクロソーム中で> 60 分、肝細胞中では> 240 分）。

全体として、全動物種を通しての非臨床試験により、Repotrectinib の主要な代謝経路は Repotrectinib の酸化代謝とそれに続く酸化代謝物のグルクロン酸抱合であると考えられた。ヒト肝細胞で確認された全ての代謝物は非臨床動物種でも検出された（M2.6.4、M2.6.5）。

一連の組換えヒト CYP アイソザイム CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19、CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6 及び CYP3A4 を用いて CYP 表現型解析を実施し、Repotrectinib の代謝に関与する CYP 酵素を同定した（M4.2.2.4-5、Report 00217）。検討した全てのアイソザイムのうち、CYP3A4 のみが Repotrectinib の代謝に関与していた（$t_{1/2}$：CYP3A4 による代謝が 3.9 分、その他のアイソザイムによる代謝では > 180 分）。

要約すると、Repotrectinib の肝代謝には酸化的反応とそれに続くグルクロン酸抱合が関与した。ヒト肝細胞で確認された全ての代謝物は非臨床動物種でも検出された。CYP3A4 が Repotrectinib の代謝に関与する主要な酵素である。

Repotrectinib のヒトにおける推定代謝経路を Figure 2.2.2-3 に示す。代謝経路には、水和体（M4 及び M6）、水酸化体（M5、M7 及び M9）、二次代謝としてグルクロン酸抱合体（M1、M2 及び M3）及び少数の微量代謝物が含まれる。

Repotrectinib の未変化体が、循環血中の薬物由来成分の大部分（84.3%）を占めた。循環血中の代謝物には、M1/M3［Repotrectinib の水和体（+O、+2H）のグルクロン酸抱合体］、M2（Repotrectinib の水酸化体のグルクロン酸抱合体）、M5 及び M9（Repotrectinib の水酸化体）が認められた。循環血中の総放射能の 10%を超える代謝物は認められなかった。

3.1.3.1 Repotrectinib が酵素活性又はトランスポーター活性を変化させる可能性

3.1.3.1.1 酵素阻害及び酵素誘導

3.1.3.1.1.1 CYP 酵素阻害の可能性

主要な CYP アイソザイム（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5）の活性を Repotrectinib が可逆的に阻害する可能性を、HLM を用いて検討した。プールした HLM に NADPH 及び Repotrectinib（最高濃度 50 μM まで段階希釈）を添加し、各 CYP 分子種に特異的なプローブ基質とともにインキュベートした。その結果、CYP1A2、CYP2B6、CYP2D6 及び CYP3A4/5（ミダゾラム）の活性に対する Repotrectinib による阻害は認められなかった（IC_{50} 値：> 50 μM）。CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4/5（テストステロン）に対し高濃度の Repotrectinib による弱い阻害が認められた（IC_{50} 値：それぞれ 9.36、5.72、12.6 及び 12.3 μM）。

また、これらの CYP 酵素に対する代謝依存的（時間依存的及び NADPH 依存的）阻害を、Repotrectinib の 50 μM までの濃度範囲で、プールした HLM を用いて検討した。NADPH の存在下及び非存在下での 30 分間のプレインキュベーションで Repotrectinib による CYP 活性の阻害（IC_{50} のシフト）にほとんど又は全く変化は認められなかったことから、Repotrectinib は代謝依存的な阻害薬ではないことが示された。

In vitro 試験での Ki の推定値（$IC_{50}/2$）及び食後条件下で Repotrectinib 160 mg を QD で投与したときの定常状態における（総血漿中濃度の）C_{max} の平均値 747 ng/mL（約 2.1 μM、分子量 = 355.37）（Table 2.1.3-2）又はヒトに Repotrectinib 160 mg を QD で反復投与したときの $C_{max,u}$（約 0.096 μM）に基づき、CYP の可逆的阻害による Repotrectinib の相互作用の可能性を評価したところ、Repotrectinib が CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5 の活性阻害により相互作用が生じる可能性は低い（R_1 値 < 1.02）が、CYP3A4/5 については消化管内で阻害薬となる可能性があることが示された（M2.6.4、Table 7.1.1-1）。

3.1.3.1.1.2 UGT 酵素阻害の可能性

Repotrectinib が主要な UGT アイソザイムを阻害する可能性をヒト組換え UGT アイソザイム UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9 及び UGT2B7 を用いて評価した（M4.2.2.4-11、Report 00237）。Supersome に各 UGT に特異的なプローブ基質及び Repotrectinib（濃度：100 μM まで）を添

加してインキュベートした。その結果、Repotrectinib は UGT1A1 を阻害し、IC_{50} 値は 1.60 μM であった。検討したそれ以外の UGT 分子種では、Repotrectinib の臨床曝露量付近では阻害は認められなかった（IC_{50} 値：> 29 μM）。

In vitro 試験で求めた Ki の推定値（IC_{50}/2）及び定常状態における（食後投与での総血漿中濃度の）C_{max} の平均値 747 ng/mL（約 2.1 μM、分子量 = 355.37）（Table 2.1.3-2）又はヒトに Repotrectinib 160 mg を QD で反復投与したときの $C_{max,u}$（約 0.096 μM）に基づき、UGT 阻害による Repotrectinib の相互作用の可能性を評価した。その結果、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9 及び UGT2B7 の活性阻害により Repotrectinib が相互作用を生じる可能性は低い（R_1 値 < 1.02）が、UGT1A1 については阻害薬となる可能性があることが示された（M2.6.4、Table 7.3-1）。UGT1A1 阻害の可能性に加えて、Repotrectinib が CYP3A4 の誘導薬であることから、PXR の活性化により Repotrectinib が UGT1A1 を誘導する可能性がある。これらの影響を、UGT1A1 の内因性基質であるビリルビンを用い、固形癌患者を対象として評価した（3.4.2.3 項）。

3.1.3.1.1.3　CYP 酵素誘導の可能性

Repotrectinib（0.3、1、3、10、30 及び 75 μM）の CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の発現（mRNA レベル）誘導能について、3 名の被験者由来の培養ヒト肝細胞を用いて評価した（M4.2.2.4-9、Report 00250）。Repotrectinib の 30 及び 75 μM による処理では、細胞毒性を示す細胞形態の変化を引き起こした。Repotrectinib は CYP1A2 に対してほとんど又は全く影響を及ぼさず（変化量は 2 倍未満）、30 μM の濃度の 3 検体の培養ヒト肝細胞のうち 1 検体でのみ 2 倍超の増加（ベースラインからの変化量は 2.14 倍、陽性対照での増加量の 1.28%に相当）を示した。3 検体全てにおいて Repotrectinib は CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現を濃度依存的に誘導し（30 μM までの濃度でベースラインからの変化量は 2 倍超及び陽性対照での増加量の 20%超）、Repotrectinib が in vivo でこれら 2 つの酵素の誘導により相互作用が生じる可能性があることが示唆された。

次に、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 の mRNA 発現及び酵素活性に対する Repotrectinib（0.025～30 μM）の誘導の可能性を、3 例のドナーの凍結初代ヒト肝細胞を用いて評価した（M4.2.2.4-10、Report 00494）。25 及び 30 μM の Repotrectinib の処理により、肝細胞の形態にわずかな変化が認められた。30 μM までの Repotrectinib の処理により、3 例のうち 2 例以上のドナーで CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 の mRNA の発現に 2 倍を超える増加が認められた。30 μM までの Repotrectinib の処理により、3 例のうち 1 例以上のドナーで CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 活性が 2 倍を超える変化を示し、濃度依存的な増加が認められた。これらの結果から、Repotrectinib が高濃度で存在する場合には CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 を誘導する可能性が示された。

In vitro 試験で認められた Repotrectinib の CYP3A4 誘導作用については、 CYP3A4/5 の高感受性の基質であるミダゾラムを用いた臨床 DDI 試験で更に評価した（2.1.5 項）。

要約すると、in vitro データから Repotrectinib が CYP2C8、CYP2C9 及び UGT1A1 に対する潜在的阻害薬、並びに消化管内での CYP3A4/5 に対する潜在的阻害薬であることが示唆された。また、Repotrectinib は CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 を誘導する可能性を有する。

3.1.3.1.2　トランスポーター阻害の可能性

Caco-2 細胞（BCRP）、トランスフェクト MDCK 細胞（P-gp）又はトランスフェクト HEK293 細胞（OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K）を用いて、Repotrectinib（濃度：0.25～60 μM 又は 0.3～100 μM）のトランスポーターに対する阻害作用を評価した（M4.2.2.6-4、Report 00227 及び M4.2.2.6-5、Report 00238）。その結果、Repotrectinib は BCRP、OATP1B1、MATE1 及び MATE2-K を強く阻害し、IC_{50} 値はそれぞれ 6.9、2.35、4.13 及び 0.726 μM であった。一方、P-gp、OATP1B3 及び OAT3 は中程度に阻害され、IC_{50} 値はそれぞれ 16.7、25.3 及び 15.2 μM であった。Repotrectinib の OAT1 及び OCT2 に対する阻害は弱く、IC_{50} 値はそれぞれ 42.7 及び 50.7 μM であった。

In vitro 試験で求めた IC_{50} 値及び定常状態における（食後投与での総血漿中濃度の）C_{max} の平均値 747 ng/mL（約 2.1 μM、分子量 = 355.37）（Table 2.1.3-2）又はヒトに Repotrectinib 160 mg を QD で反復投与したときの $C_{max,u}$（約 0.096 μM）に基づき、厚生労働省の DDI ガイドライン、FDA の DDI ガイダンス、EMA の DDI ガイドライン及び ICH M12 ガイドラインに従って、Repotrectinib のトランスポーターを介した相互作用の可能性を評価した。OAT1、OAT3 及び OCT2 について、IC_{50} に対する $[I]_{1,u}$ の比は 0.02 未満であり、Repotrectinib の臨床曝露量付近ではこれらのトランスポーターの阻害による相互作用が生じることは考えにくい。一方、MATE1 及び MATE2-K についての IC_{50} に対する $[I]_{1,u}$ の比は 0.02 超、並びに P-gp 及び BCRP についての IC_{50} に対する $[I]_1$ の比は 0.1 超であり、Repotrectinib と P-gp、BCRP、MATE1 及び MATE2-K との相互作用が生じる可能性が示された（M2.6.4、Table 7.4.4-1）。

Repotrectinib が OATP1B1 及び OATP1B3 との相互作用が生じる可能性を評価するため、R 値を算出した。KA を 1.6 h^{-1}、消化管バイオアベイラビリティ［消化管非代謝率（Fg）× 消化管からの吸収率（Fa）］を約 0.5 として、肝門脈内の濃度（$[I]_{in,max}$）を推定した。R 値は、OATP1B1 で 1.04 を超えたものの、OATP1B3 では超えることなく、Repotrectinib と OATP1B1 との相互作用の可能性が示された。

$[I]_2/IC_{50}$ を用いて消化管内での相互作用の可能性を評価した。$[I]_2$ は 1801 μM と推定した（理論的な消化管内の最大濃度として 160 mg/250 mL を用いた）。P-gp 及び BCRP の $[I]_2/IC_{50}$ はいずれも 10 を超え、Repotrectinib が消化管内で P-gp 及び BCRP を阻害する可能性が示唆された。

全体として、in vitro の結果及び厚生労働省の DDI ガイドライン、FDA の DDI ガイダンス、EMA の DDI ガイドライン及び ICH M12 ガイドラインに従った評価に基づき、Repotrectinib が OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2 を阻害することにより相互作用が生じる可能性は低いものの、P-gp 及び

BCRP（いずれも全身及び消化管内で）、並びに OATP1B1、MATE1 及び MATE2-K を阻害する可能性が示された。また、Repotrectinib は CYP3A4 の誘導薬であることから、PXR の活性化により OATP1B1 及び P-gp を誘導する可能性を有する。潜在的阻害及び誘導の結果として生じる、Repotrectinib の OATP1B1 及び P-gp に対する in vivo での影響については明らかでない。

3.1.4 キラル変換の評価

Repotrectinib は 2 つのキラル中心を有し、3 つの立体異性体に変換する可能性を有する。TRIDENT-1 試験の 240 mg コホート（最高用量）の固形癌患者 7 例から 103 の血漿検体を入手し、キラル変換の可能性を評価した。複数の評価時点で選択した単回投与後（8 時点）及び定常状態（7 時点）の血漿検体をプールし分析した。Repotrectinib とその立体異性体は高速液体クロマトグラフィーによりキラル分離した。その結果、検討した全てのプール検体で、3 つのエナンチオマーは定量下限（1 ng/mL）未満の濃度であり、Repotrectinib 濃度の 1%未満であることが示された。したがって、Repotrectinib のキラル変換は極めて少ないと考えられた（Report MC19B-0245）。

3.1.5 Repotrectinib の排泄

[^{14}C]-Repotrectinib 160 mg を経口懸濁液として単回経口投与した健康成人において、投与後最大 672 時間までの総放射能回収率の平均値は 93.7%であった。投与放射能の主要な消失経路は糞便中であった（Figure 2.2.2-1）。最終採取間隔までに、平均で投与量の 88.8%が糞便中に、4.84%が尿中に回収された。回収された放射能の大部分（91.0%）は、投与後の最初の 216 時間で排泄された。投与量の約 51%（糞便中に 50.6%、尿中に 0.56%）は未変化体として排泄され、残りは代謝物として排泄された。尿中に検出された主な代謝物は二次的代謝産物であるグルクロン酸抱合体（すなわち、M1、M2 及び M3）及び水酸化体（M7）であったが、4 種の代謝物の合計は投与量の 3.5%未満であった。糞便中に検出された代謝物で主なものは、水和体［M4（投与量の約 13%）及び M6（約 6%）］並びに水酸化体［M5（約 7%）並びに M7 及び M9（各 1%未満）］であった。これらの代謝物はそのまま排泄されるか、又は腸内細菌叢の作用によりグルクロン酸抱合体 M1/M3 並びに M2 が脱抱合され生成した可能性がある。検出されたヒト代謝物は、いずれもラット又はサルの血漿及び排泄物中で検出されている。これらのデータから、主要かつ安定又はヒト特有の代謝物は存在しないことが示唆された。

健康成人に Repotrectinib を静脈内投与したときの CL の平均値（CV%）は 7.04 L/h（14.0%）であった。PPK 解析により、固形癌患者に単回投与したときの t1/2 の平均値は 60.7 時間と推定され、定常状態での t1/2 の平均値は 40.3 時間と推定された（Report PIP PPK report）。

3.2 母集団薬物動態解析

3.2.1 母集団薬物動態モデル I

固形癌患者を対象とした第 1/2 相 TRIDENT-1 試験（データカットオフ日：2022 年 6 月 20 日）及び健康成人を対象とした臨床薬理試験［TPX-0005-08 試験、TPX-0005-09 試験（パート 1 のみ）、TPX-

0005-10 試験、TPX-0005-11 試験、TPX-0005-12 試験及び TPX-0005-14 試験］の 40～240 mg の用量範囲における Repotrectinib の血漿中濃度データを統合し PPK 解析を実施した。

525 例（固形癌患者 407 例及び健康成人 118 例）から得た 8167 件の Repotrectinib の濃度データを用いて Repotrectinib の PPK モデル I を構築した。

Repotrectinib の PK は、T_{lag} を伴う一次吸収、E_{max} 関数により自己誘導を反映した非線形消失のある 2-コンパートメントモデルにより適切に記述することができた。KA 及び F1 に食事の影響、CL に投与量の影響、CL、Q、Vc 及び Vp にベースライン時の体重の影響、並びに Vc に被験者の種類を組み込んだ。

PPK モデルの PK パラメータに対し、年齢、性別、人種、民族、製剤（カプセル vs. 懸濁液）及び投与経路（経口 vs. 静脈内投与）、癌の組織学的分類、癌の種類、遺伝的変異、ECOG スコア、TKI 前治療歴、腎機能障害（軽度及び中等度）及び肝機能障害（軽度）による意味のある影響は認められなかった（Report 516）。

3.2.2 母集団薬物動態モデル II

PPK モデル I を、TRIDENT-1 試験の追加データ（データカットオフ日：2022 年 12 月 19 日）及び TPX-0005-07 試験のデータを加え更新した。

成人患者を対象とした第 1/2 相 TRIDENT-1 試験、小児患者を対象とした第 1/2 相 TPX-0005-07 試験（CARE 試験）及び健康成人を対象とした臨床薬理試験［TPX-0005-08 試験、TPX-0005-09 試験（パート 1 のみ）、TPX-0005-10 試験、TPX-0005-11 試験、TPX-0005-12 試験及び TPX-0005-14 試験］の Repotrectinib の血漿中濃度データを統合し PPK 解析を実施した。

644 例（固形癌患者 526 例及び健康成人 118 例）から得た 9220 件の Repotrectinib の濃度データを用いて Repotrectinib の PPK モデルを構築した。

PPK モデル I に基づき、Repotrectinib の PK は、T_{lag} を伴う一次吸収、E_{max} 関数により自己誘導を反映した非線形消失のある 2-コンパートメントモデルにより適切に記述することができた。KA 及び F1 に食事の影響、CL に年齢及び Repotrectinib 濃度の影響、CL、Q、Vc 及び Vp にベースライン時の体重の影響、並びに CL の個体間変動及び Vc に被験者の種類（固形癌患者又は健康成人）を組み込んだ。

成人及び小児患者を含む新たなデータセットを用いて PK に対する年齢と体重の影響を再評価した。CLMAX に対する年齢並びに CL、Q、Vc 及び Vp に対する体重の影響を連続量としてモデルに組み込み、体重の影響は CL 及び Q 並びに Vc 及び Vp で同じ値を用いた。

最終モデルのパラメータ推定値を Table 3.2.2-1 に示す。また、構造モデルのパラメータに対するカテゴリカル及び連続的共変量の影響を Figure 3.2.2-1 に示す。

ベースラインの体重の 95 パーセンタイル（102.05 kg）での CL は対照（70.55 kg）と比較して 19%大きかった。固形癌患者の CL の個体間変動は 53.8%で、健康成人の 19.8%と比較して 2.7 倍大きかった。

ベースラインの体重の 95 パーセンタイル（102.05 kg）での Vc 及び Vp は対照（70.55 kg）と比較して 43%大きかった。健康成人の Vc は、固形癌患者と比較して 85.4%小さかった。

年齢は CLMAX に対する唯一の共変量であり、年齢の 95 パーセンタイル（15.7 歳）での CLMAX は対照（6.8 歳）より 21.6%小さく、年齢の 5 パーセンタイル（0.965 歳）での CLMAX は対照（6.8 歳）より 77%大きかった。

食事は KA に対する統計学的に有意な共変量であり、食後条件下、改変空腹条件下及び食事条件不明（食事条件に関わらない）の KA は、対照（空腹条件下）と比較してそれぞれ 129%、161%及び 257%大きかった。

F1 は、対照（空腹条件下）と比較して食後条件下では 46%、改変空腹条件下では 23%大きかった。食事条件不明の影響は 10%未満であった。

Table 3.2.2-1: Repotrectinib の PPK 最終モデルのパラメータ推定値

Symbol	Parameter (Units)	Parameter Estimate	Standard Error	Standard Error (RSE%)	95% CI
THETA1	CL: central clearance (L/hour)	7.11	0.337	4.7	[6.449, 7.771]
THETA2	Vc: central volume (L)	19.9	1.98	10	[16.02, 23.78]
THETA3	Vp; peripheral volume (L)	222	9.25	4.2	[203.9, 240.1]
THETA4	Q: intercompartmental clearance (L)	4.98	0.323	6.5	[4.347, 5.613]
THETA5	KA fasted: first-order absorption rateconstant under fasted (/hour)	0.0541	0.00205	3.8	[0.05008, 0.05812]
THETA6	KA fed: first-order absorption rateconstant under fed (/hour)	0.124	0.00469	3.8	[0.1148, 0.1332]
THETA7	KA modified fasted: first-order absorption rateconstant under modified fasted (/hour)	0.141	0.00807	5.7	[0.1252, 0.1568]
THETA8	KA unknown: first-order absorption rateconstant under unknown food status (/hour)	0.193	0.00693	3.6	[0.1794, 0.2066]
THETA9	F1 fasted: bioavailability under fasted status	0.52	0.0284	5.5	[0.4643, 0.5757]
THETA10	F1 fed: bioavailability under fed status	0.761	0.0388	5.1	[0.685, 0.837]
THETA11	F1 modified fasted: bioavailability under modified fasted status	0.639	0.0404	6.3	[0.5598, 0.7182]
THETA12	F1 unknown: bioavailability under unknown food status	0.533	0.0314	5.9	[0.4715, 0.5945]
THETA13	ALAG1: lag time (hours)	0.421	0.00691	1.6	[0.4075, 0.4345]
THETA18	$ALLOM_1$: allometric scaling for body weight on clearances	0.477	0.0682	14.3	[0.3433, 0.6107]
THETA19	$ALLOM_2$: allometric scaling for body weight on volumes of distribution	0.962	0.0516	5.4	[0.8609, 1.063]
THETA20	V2HV: healthy volunteers effect on Vc	-0.854	0.0207	2.4	[-0.8946, -0.8134]
THETA21	CLMX: maximum induced clearance	1.59	0.0641	4	[1.464, 1.716]
THETA22	EC50: concentration to achieve half of CLMAX (ng/mL)	77	7.16	9.3	[62.97, 91.03]

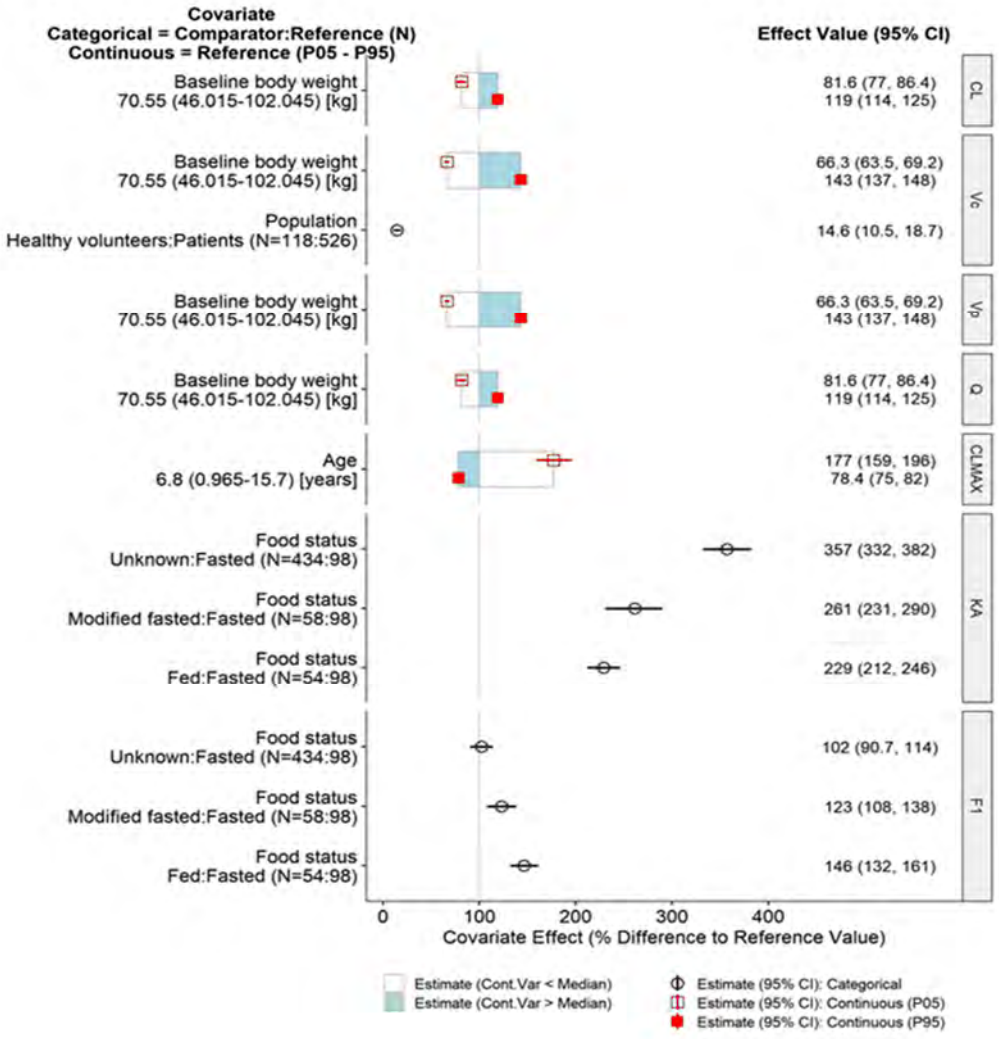
Table 3.2.2-1: Repotrectinib の PPK 最終モデルのパラメータ推定値

Symbol	Parameter (Units)	Parameter Estimate	Standard Error	Standard Error (RSE%)	95% CI
THETA23	GAMMA: Hill coefficient	1 FIX	-	-	-
THETA24	TC50: time to achieve half of CLMAX (hours)	47.1	10.6	22.5	[26.32, 67.88]
THETA25	Age on CLMAX	-0.291	0.0271	9.3	[-0.3441, -0.2379]
OMEGA11	IIV on CL for healthy volunteers	0.0392	0.00805	20.6	[0.02342, 0.05498]
OMEGA22	IIV on Vc	0.768	0.0739	9.6	[0.6232, 0.9128]
OMEGA44	IIV on Q	0.458	0.0528	11.5	[0.3545, 0.5615]
OMEGA55	IIV on KA	0.0961	0.0127	13.2	[0.07121, 0.121]
OMEGA66	IIV on F1	0.356	0.0591	16.6	[0.2402, 0.4718]
OMEGA77	IIV on CL for patients	0.289	0.0253	8.8	[0.2394, 0.3386]
THETA14	Proportional error in healthy volunteers	0.335	0.00452	1.3	[0.3261, 0.3439]
THETA15	Additive error in healthy volunteers	0.00001 FIX	-	-	-
THETA16	Proportional error in patients	0.424	0.00556	1.3	[0.4131, 0.4349]
THETA17	Additive error in patients	10.6	0.563	5.3	[9.497, 11.7]

Source: Report PIP PPK report Table 5.1.1.2-2
Abbreviations: CI = confidence interval; CL = clearance; CLMAX = maximum clearance; EC50 = half-maximal concentration constant; F1 = bioavailability; IIV = interindividual variability; KA = first-order absorption rate constant; PK = pharmacokinetics; PPK = population pharmacokinetic; Q = intercompartmental clearance; RSE% = relative SE percentage; SE = standard error; TC50 = time to achieve half of CLMAX; Vc = central volume of distribution; Vp = peripheral volume of distribution.
Note: Shrinkages: CL for healthy volunteers = 17.3%, Vc = 32.6%; Q = 31.8%; KA = 36.2%; F1 = 40.2%; CL for patients = 14.6%

The minimum value of the objective function = 88,508.8. Condition number = 95.08.
CI was calculated using parameter estimate and the corresponding standard error (parameter estimate ± standard error).

Figure 3.2.2-1: **Repotrectinib の PPK 最終モデルにおける共変量とパラメータの相関**



Source: Report PIP PPK report Figure 5.1.1.2-3
Abbreviations: CI = confidence interval; CL = clearance; CLMAX = maximum clearance; Cont.Var. = continuous variable; F1 = bioavailability; KA = first-order absorption rate constant; N = number of subjects; P05 = 5th percentile; P95 = 95th percentile; PPK = population pharmacokinetic; Q = intercompartmental CL; Vc = central volume of distribution; Vp = peripheral volume of distribution.
Notes: Categorical covariate effects (95% CI) are represented by black open circles (horizontal black lines). Continuous covariate effects (95% CI) at the 5th/95th percentile of the covariate are represented by the end of horizontal boxes (horizontal red lines). Open/blue area of boxes represents the range of covariate effects from the median to the 5th/95th percentile of the covariate. For the subject with multiple food status during treatment, the first food status of this subject was used for analysis.

吸収速度、CL（単回投与後及び定常状態、L/hour）、Vc、Q、Vp及び終末相$t_{1/2}$（単回投与時及び定常状態時）を含めて、青少年（12歳以上18歳未満）患者と成人患者で同程度のPKパラメータを示した。12歳未満の小児患者では、成人患者と比較して定常状態のCL（CL_{ss}、L/hour）の中央値が大きく、また、終末相の$t_{1/2}$（単回投与時及び定常状態時）が短く、12歳未満の小児では年長者より自己誘導が大きいと仮定したモデルによく一致した。PPKモデルで評価したいずれのPKパラメータに対しても、製剤（カプセル又は懸濁液）による意味のある影響は認められなかった。

癌の組織学的分類、遺伝的変異、TKI前治療歴、軽度又は中等度の腎機能障害者及び軽度の肝機能障害者など、固形癌患者に関連する特性は、いずれも曝露量に影響する有意な共変量ではなかった。軽度又は中等度の腎機能障害者及び軽度の肝機能障害者においても、正常な機能を有する被験者と同程度の曝露量を示した（Figure 5-1及びFigure 5-2）。

3.3 Repotrectinibの薬物動態に及ぼす内因性及び外因性要因の影響

3.3.1 内因性要因の影響

健康成人及び固形癌患者におけるRepotrectinibのPPKモデルを用いた評価の結果、性別、人種、腎機能障害（軽度及び中等度）、肝機能障害（軽度）はRepotrectinibの曝露量に影響する有意な共変量ではなかった。また、ECOGスコア（0及び1）、癌の種類（NSCLC及びその他）、癌の組織学的分類（腺癌、肉腫、扁平上皮、未分類）、腫瘍の遺伝子変異（ALK、ROS1又はNTRK）などの固形癌患者に関連する他の共変量もRepotrectinibの曝露量に影響する有意な共変量ではなかった。一方、ベースライン時の体重はCL及びQ並びにVc及びVp、被験者の種類はVc及び若齢患者（18歳未満）の年齢はCLMAXに対し、それぞれ有意な共変量であった（3.2.2項）。

3.3.1.1 年齢

PPK解析において、若齢患者（18歳未満）の年齢はCLMAXに対する有意な共変量であった（3.2.2項）。

3.3.1.2 性別

性別は、RepotrectinibのPK曝露量に関連する共変量ではなかった（3.2.2項）。

3.3.1.3 体重

PPK解析では、アロメトリー則に一致して、体重（範囲：5.90～169 kg）はCL及びQ並びにVc及びVpに関連する共変量であった。体重の95パーセンタイル（102.05 kg）でのCLは対照（70.55 kg）と比較して19%大きかった。体重の95パーセンタイル（102.05 kg）でのVc及びVpは対照（70.55 kg）と比較して43%大きかった。

成人固形癌患者にRepotrectinib 160 mgを14日間QD投与し、その後160 mgをBID投与したときの定常状態おける食事条件不明のときのEBEに基づく曝露量のシミュレーション結果をTable 3.3.1.3-1に示す。

成人固形癌患者における定常状態の曝露量は、体重の 5 パーセンタイル（47.8 kg）では、対照（70 kg）と比較して概して大きく、体重の 95 パーセンタイル（104.9 kg）では概して小さかった。しかし、幾何平均値の差はおおむね 20%以下であった。

Table 3.3.1.3-1: **成人固形癌患者に Repotrectinib 160 mg を 14 日間 QD 投与した後に BID 投与したときの定常状態における EBE に基づく体重別曝露量（食事条件不明）**

Exposures	5th Percentile of Body Weight (N = 502)	70 kg (N = 502)	95th Percentile of Body Weight (N = 502)
C_{max} at Steady State (ng/mL)	693 (36.3%)	576 (35.9%)	473 (35.5%)
C_{min} at Steady State (ng/mL)	167 (58.9%)	149 (58.2%)	134 (57.5%)
C_{avg} at Steady State (ng/mL)	399 (41.0%)	344 (40.4%)	295 (39.9%)

Source: Report PIP PPK report Table 5.1.3.5-1
Abbreviations: BID = twice daily; C_{avg} = average plasma drug concentration; C_{max} = maximum plasma drug concentration; C_{min} = minimum plasma drug concentration; CV = coefficient of variation; EBE = empirical bayes estimation; N = number of subjects.
Geometric mean (geometric CV%) statistics are presented.

3.3.1.4 肝機能障害

Repotrectinib の消失の大部分は代謝により説明され（3.1.3 項）、肝機能障害は Repotrectinib の PK に影響を及ぼす可能性がある。PPK 解析では、National Cancer Institute の規準に基づき肝機能障害の程度が軽度に分類された 59 例（9.2%）及び中等度に分類された 1 例（0.2%）を解析に含めた。主要な PK パラメータに及ぼす軽度の肝機能障害の影響の統計学的有意性については明確ではなく、肝機能障害患者に対する用量調整は不要と考えられた（3.2.2 項）。重度の肝機能障害患者に関するデータは得られていない。

肝機能障害（National Cancer Institute の規準に基づき正常、軽度及び中等度の肝機能障害に分類）は、定常状態の曝露量シミュレーションに大きな影響を及ぼさなかった。

3.3.1.5 腎機能障害

Repotrectinib の腎排泄は少なく、全投与量の約 4.84%（0.56%が未変化体として）が腎から排泄される（2.2.2 項）。腎排泄が主要な消失経路でないことから、腎機能障害に関する特別な試験は計画されなかった。Repotrectinib の PK に対する腎機能障害の影響は PPK 解析により評価した。

PPK 解析のデータセットでは、eGFR-MDRD の中央値（範囲）は 99.3 mL/min/1.73 m^2（31.8～220 mL/min/1.73 m^2）であり、腎機能は 448 例（69.6%）が正常（eGFR-MDRD：≥90 mL/min/1.73m^2）、157 例（24.4%）が軽度障害（eGFR-MDRD：60～89 mL/min/1.73m^2）、33 例（5.1%）が中等度障害（eGFR-MDRD：30～59 mL/min/1.73m^2）であった。腎機能障害が Repotrectinib の PK パラメータに対する有意な共変量であることは確認されず、軽度及び中等度の腎機能障害者における曝露量は腎機能が正常な被験者と同程度であった（Report PIP PPK report）。したがって、軽度及び中等度の腎機能障害者に対する用量調整は必要ではないと判断された。

腎機能障害（eGFR に基づき正常、軽度及び中等度に分類）は、定常状態の曝露量シミュレーションに大きな影響を及ぼさなかった。

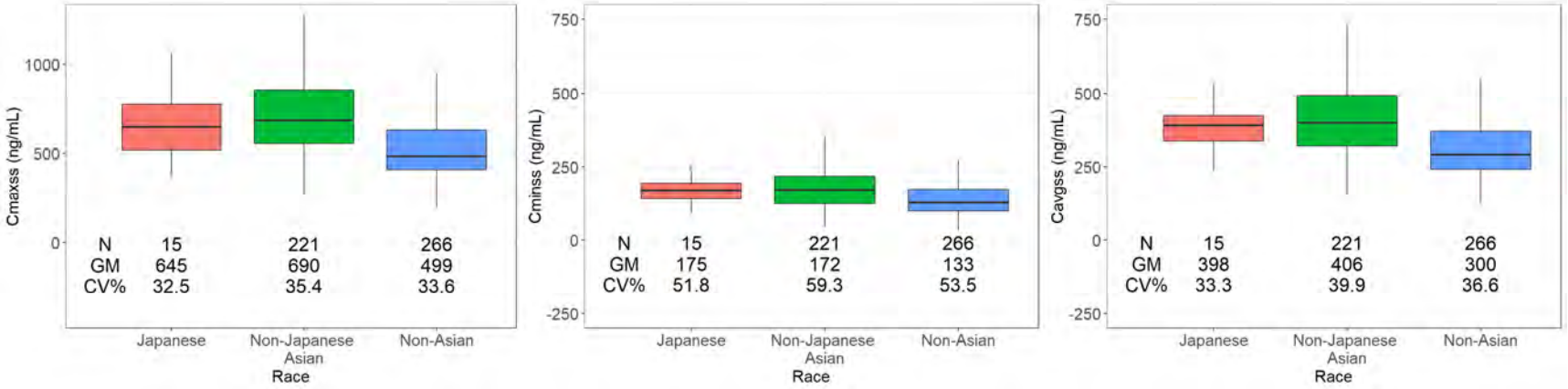
3.3.1.6 人種又は民族

Repotrectinib の PK に人種又は民族が影響を及ぼす可能性を PPK 解析により検討した。PPK 解析のデータセットでは、Repotrectinib が投与された被験者の約半数（49.5%）が白人で、次いでアジア系が 38.0%、その他が 7.9%（このうち黒人又はアフリカ系アメリカ人が 6.7%、その他の人種が 1.2%）、不明が 4.5%であった。Repotrectinib が投与された被験者の大多数（86.8%）が非ヒスパニック系又は非ラテン系で、次いでヒスパニック系又はラテン系が 11.0%、欠測等のその他被験者が 2.2%であった。人種又は民族と Repotrectinib の PK との間に統計学的に有意な関連は認められなかった。

成人固形癌患者に Repotrectinib 160 mg を 14 日間 QD 投与、その後 160 mg を BID 投与したときの定常状態において EBE に基づくシミュレーションにより求めた曝露量（食事条件不明）を人種別に要約した（Figure 3.3.1.6-1）。アジア系（日本人及び日本人以外のアジア人）では、定常状態における曝露量の幾何平均値が白人又はその他の人種と比べて最大で 38%近く大きかったものの、その分布はおおむね重なり、明確な違いは認められなかった。

2.1.6 項で示したとおり、日本人の固形癌患者における単回及び反復投与試験では、外国人のデータと比較して、Repotrectinib の曝露量に大きな差は認められなかった。日本人集団では、日本人以外のアジア人と同程度の曝露量を示した。アジア人と白人及びその他との曝露量の違いは、主に体重の違いによるものと考えられた。日本人では、アジア人以外に比べて体重が約 20%低かった。

Figure 3.3.1.6-1: 成人固形癌患者に **Repotrectinib 160 mg** を **14** 日間 **QD** 投与した後に **160 mg** を **BID** 投与したときの定常状態における曝露量（人種により層別）（日本人、日本人以外のアジア人、アジア人以外）



Source: Report PIP PPK report Appendix 5.1.3.3-1 Figure 1
Abbreviations: BID = twice daily; C_{avgss} = average plasma concentration at steady state; C_{maxss} = maximum plasma concentration at steady state; C_{minss} = minimum plasma concentration at steady state; CV% = coefficient of variation; GM = geometric mean; IQR = inter-quartile range; N = number of subjects; QD = once daily.
Note: The boxplots are drawn by a bold middle line (median), lower (Q1) and upper (Q3) hinges (25th and 75th percentiles), and lower (Q1-1.5*IQR) and upper (Q3+1.5*IQR) whiskers. IQR = Q3-Q1.

3.3.1.7 遺伝子の差異

Repotrectinib の PK に対し腫瘍の遺伝子変異が影響を及ぼす可能性を PPK 解析の一部として検討した。PPK 解析のデータセットでは、健康成人、並びに ALK、ROS1 及び NTRK の遺伝子再構成を有する進行固形癌患者はそれぞれ全体の 18.3%、5.4%、56.4%及び 19.9%であった。腫瘍の遺伝子変異が Repotrectinib の曝露量に及ぼす統計学的に有意な影響は認められなかった。

遺伝子変異（ALK、ROS1 及び NTRK）は、定常状態の曝露量シミュレーションに大きな影響を及ぼさなかった。

3.3.1.8 妊娠又は授乳

妊婦及び授乳婦に対する Repotrectinib の投与は検討しなかった。毒性試験において催奇形性及び胚・胎児毒性が認められた。

3.3.2 外因性要因の影響

健康成人及び固形癌患者における Repotrectinib の PPK モデルを用いた評価の結果、製剤（懸濁剤、カプセル剤又は静脈内投与液剤）、投与経路（静脈内又は経口投与）及び前治療歴（TKI 未治療又は TKI 既治療）は Repotrectinib の曝露量に影響を及ぼす有意な共変量ではなかった。食事は有意な共変量であることが確認された。他剤が Repotrectinib の PK に及ぼす影響は 3.4.1 項に示す。

3.3.2.1 食事の影響

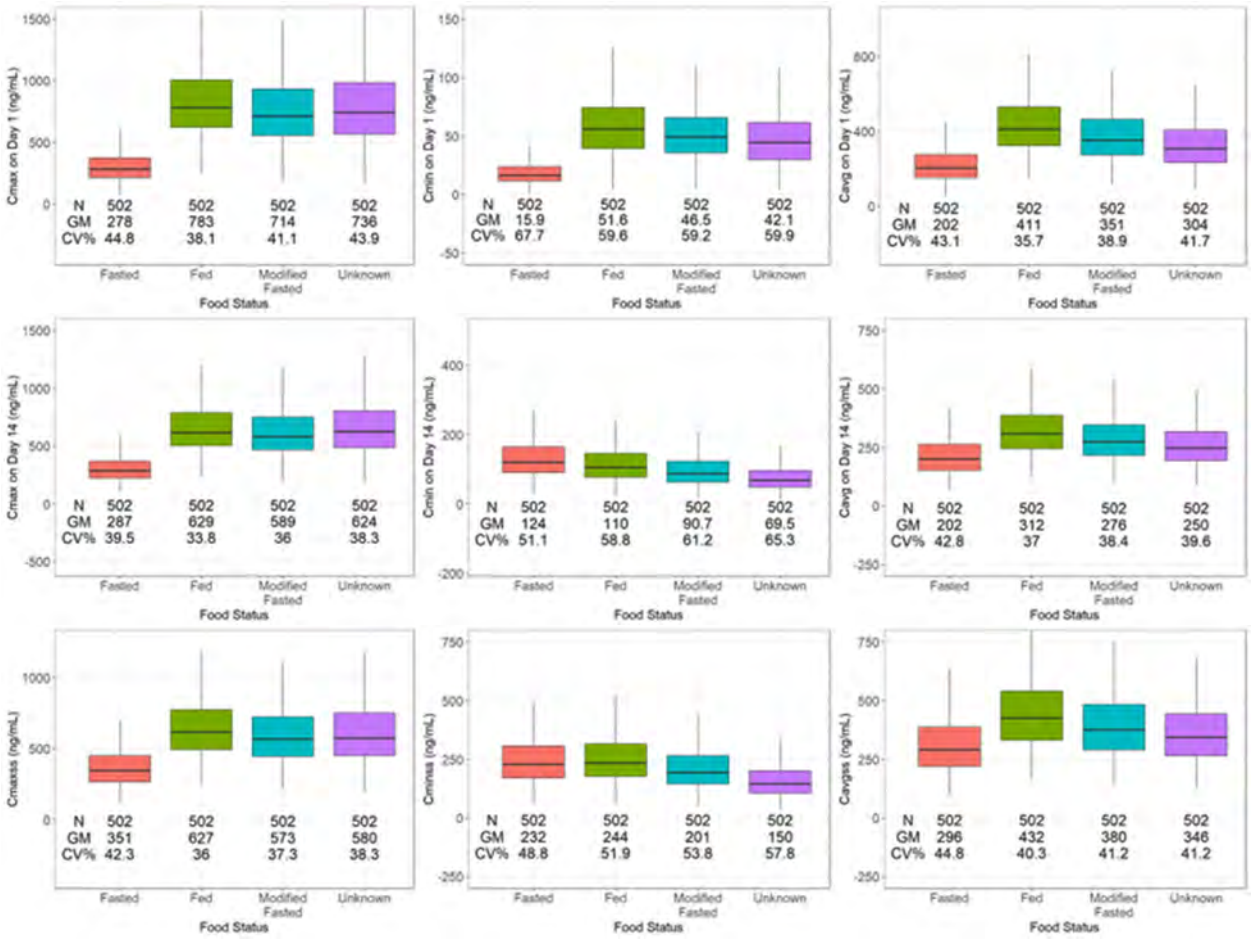
Repotrectinib の曝露量に対する食事の影響の詳細は（M2.7.1、3.1.2 項）に示した。食事が Repotrectinib の曝露量に及ぼす影響を評価するために 3 つの単回投与による相対的バイオアベイラビリティ試験（固形癌患者を対象：1 試験、健康成人を対象：2 試験）を実施した。固形癌患者を対象とした TRIDENT-1 試験のサブスタディでは高脂肪食の影響を 40、80 及び 160 mg の用量で評価した。改変空腹条件下（水以外の飲食を投与 1 時間前～投与 2 時間後まで禁止）では、食事の影響がわずかに認められた（食後条件下の用量標準化した C_{max} 及び AUC_{inf} は空腹条件下での投与に対し幾何平均値比でそれぞれ 115%及び 123%であった）。サブスタディで得られた知見を考慮して、治験実施計画書を改訂し、第 2 相パートでは Repotrectinib を食事の有無に関係なく投与することとした。健康成人を対象とした食事の影響に関する試験では、投与前 10 時間以上～投与後 4 時間まで絶食した健康成人において食事の影響が示された。カプセル製剤（Generation 1）を用いて、高脂肪食とともに Repotrectinib を投与したとき、空腹条件下での投与に対する C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値比はそれぞれ 249%及び 156%であった（TPX-0005-11 試験）。TPX-0005-11 試験と TRIDENT-1 試験で認められた C_{max} に対する食事の影響の差異は、TRIDENT-1 試験で用いた改変空腹条件と健康成人で用いた 1 晩（10 時間以上）絶食の食事条件の違いによるものと考えられた。

PPK モデルを用いた評価の結果、食事は KA 及び F1 に対する有意な共変量であった。固形癌患者 502 例を対象に、Repotrectinib 160 mg を 14 日間 QD 投与した後に 160 mg を BID 投与したときの定常状態における EBE に基づく PPK シミュレーションを実施した（Report PIP PPK report）。

シミュレーションの結果（Figure 3.3.2.1-1）から、食後に Repotrectinib 160 mg を単回投与したときの C_{max}、C_{min} 及び C_{avg} の予測値の幾何平均値は、空腹時投与のそれぞれ 281%、324%及び 203%であり、健康成人における食事の影響試験（TPX-0005-11）の結果と一致した。食後に単回投与したときの C_{max}、C_{min} 及び C_{avg} の予測値の幾何平均値は、改変空腹条件下のそれぞれ 110%、111%及び 117%であり、固形癌患者における食事の影響に関するサブスタディの結果（M2.7.1、3.1.2 項）と一致した。

Repotrectinib 160 mg を BID で反復投与したとき、食後投与下の定常状態における C_{max}、C_{min} 及び C_{avg} の予測値の幾何平均値は、空腹条件下のそれぞれ 179%、105%及び 146%であり、改変空腹条件下のそれぞれ 110%、121%及び 114%であった（Figure 3.3.2.1-1）。定常状態における C_{max} 及び C_{avg} に対する食事の影響（食後投与／空腹時投与：179%及び 146%）は、単回投与（食後投与／空腹時投与：281%及び 203%）と比較して低下すると考えられた。

Figure 3.3.2.1-1: 成人固形癌患者に Repotrectinib 160 mg を 14 日間 QD 投与した後に 160 mg を BID 投与したときの定常状態における EBE に基づく曝露量（食事条件別に層別）



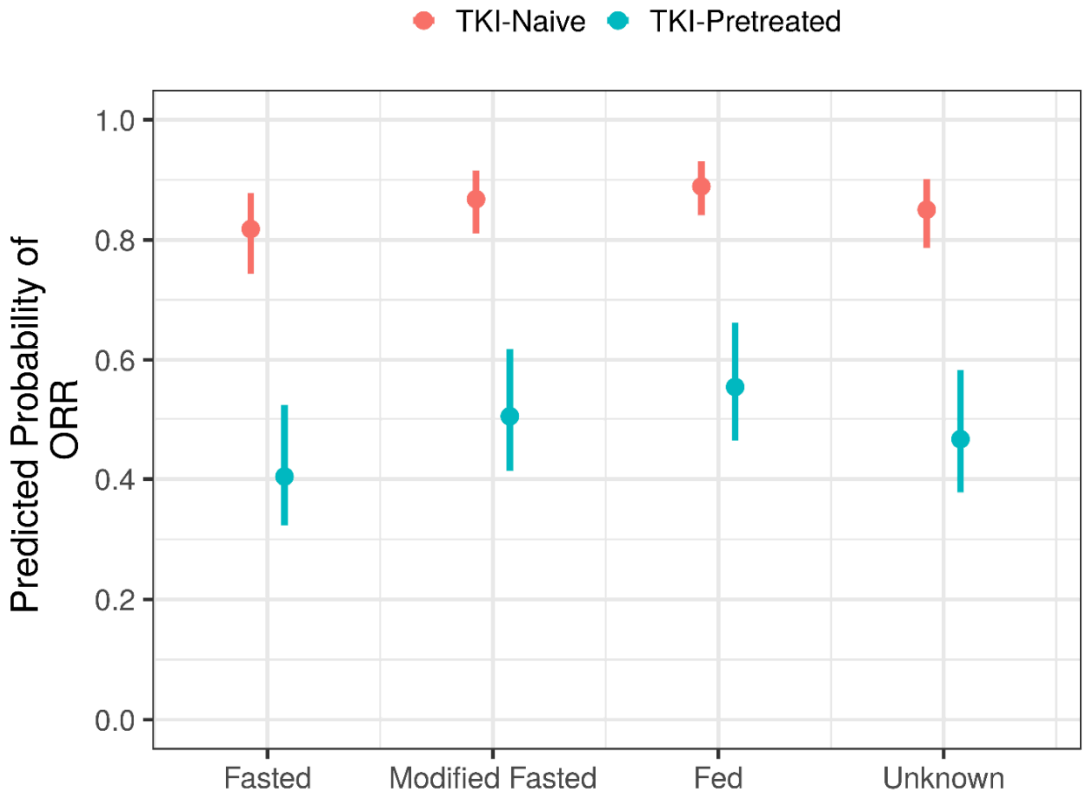
Source: Report PIP PPK report Figure 5.1.3.4-1
Abbreviations: BID = twice daily; C_{avg} = average plasma drug concentration; C_{avgss} = average plasma concentration at steady state; C_{max} = maximum plasma drug concentration; C_{maxss} = maximum plasma concentration at steady state; C_{min} = minimum plasma drug concentration; C_{minss} = minimum plasma concentration at steady state; CV = coefficient of variation; EBE = empirical bayes estimation; GM = geometric mean; IQR = inter-quartile range; N = number of subjects; QD = once daily.

Note: The boxplots are drawn by a bold middle line (median), lower (Q1) and upper (Q3) hinges (25th and 75th percentiles), and lower (Q1-1.5*IQR) and upper (Q3+1.5*IQR) whiskers. IQR = Q3-Q1.

進行固形癌患者における有効性及び安全性に対する食事の影響を評価するため、有効性解析対象集団（N = 127）及び安全性解析対象集団（N = 502）を対象に、主要な評価項目である ORR 及び Grade 2 以上の浮動性めまいの発現について E-R モデルを用いたシミュレーションを実施した（3.7 項）。

フルモデル解析を実施し、食事条件別 OR の達成確率の予測値を求めた。OR 達成確率の予測値（中央値）は空腹条件下、食事条件不明、改変空腹条件下、食後条件下の順に低値から高値を示した（全て 160 mg QD/BID を投与）。しかし、OR 達成確率の予測値は異なる食事条件で 90% PI が重なっており、数値的な差も相対的に小さかった（Figure 3.3.2.1-2）。

Figure 3.3.2.1-2: **ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に Repotrectinib 160 mg を QD 投与し、その後 Repotrectinib 160 mg を BID 投与したときの OR 達成確率の食事条件別の予測値（90% PI）**



Source: Report ER 2023 Figure 5.1.1.4-2
Abbreviations: BID = twice daily; NSCLC = non-small cell lung cancer; OR = objective response; ORR = objective response rate; PI = prediction interval; QD = once daily; ROS1 = receptor tyrosine kinase encoded by the ROS1 gene; TKI = tyrosine kinase inhibitor.
Analysis-Directory: /global/pkms/data/CA/127/ros1-ntrk-submission/prd/er-efficacy/final/
Program Source: Analysis-Directory/R/scripts/2-model-dev-app-orr-cavgc.Rmd

また、CPH のフルモデルを用いて、食事条件別の Grade 2 以上の浮動性めまいの累積発現確率を予測した。成人固形癌患者 502 例における Grade 2 以上の浮動性めまいの累積発現確率のモデル予測値（中央値）を Table 3.3.2.1-1 に示す。その結果、食後条件下で 160 mg QD/BID 投与では Grade 2 以上の浮動性めまいの累積発現確率が最も高くなると予測されるが、90% PI は全ての食事条件で重複していた。その他の有害事象は Grade 2 以上の浮動性めまいと同様であった（Report ER report 2023）。

Table 3.3.2.1-1: Repotrectinib 160 mg を 1 日 1 回経口投与し、その後、1 回 160 mg を 1 日 2 回投与したときの特定時点での Grade 2 以上の浮動性めまいの食事条件別の累積発現確率のモデル予測値（中央値）（90% PI）

Time	Unknown	Modified Fasted	Fasted	Fed
15 days	0.056 (0.015, 0.22)	0.061 (0.016, 0.24)	0.045 (0.012, 0.16)	0.068 (0.018, 0.28)
6 months	0.14 (0.038, 0.48)	0.15 (0.041, 0.50)	0.12 (0.033, 0.4)	0.17 (0.046, 0.54)
1 year	0.15 (0.04, 0.49)	0.16 (0.042, 0.51)	0.13 (0.035, 0.42)	0.18 (0.047, 0.55)

Source: Report ER report 2023 Table 5.3.1.3-3
Abbreviations: PI = prediction interval.
Analysis-Directory: /global/pkms/data/CA/127/ros1-ntrk-submission/prd/er-safety/final/
Program Source: Analysis-Directory/R/scripts/3-model-application-CAVGC.Rmd

以上より、大部分の固形癌患者に食事の有無に関わらず Repotrectinib を投与した TRIDENT-1 試験において臨床的ベネフィット及びリスク評価に大きな問題が認められなかったこと、並びに PPK 及び E-R 評価で食事が PK、有効性及び安全性に対し大きな影響を及ぼさなかったことから、Repotrectinib は食事の有無に関わらず投与することが可能である。

3.3.2.2 用量

反復投与時の Repotrectinib の PK データから、CYP3A4 の自己誘導に起因すると考えられる曝露量の低下がみられた。曝露量の低下は 160 mg 以上の用量でより顕著であった。

TRIDENT-1 試験の第 1 相パート又は第 2 相パートの用法・用量で、食事条件不明（食事の有無に関わらない）の状況で固形癌患者に Repotrectinib を投与したときの定常状態における個別の曝露量を予測した（Report PIP PPK report）。成人固形癌患者に Repotrectinib を反復投与したときの定常状態での C_{max}、C_{min} 及び C_{avg} の予測値の幾何平均値（幾何平均値の CV%）を Table 3.3.2.2-1 に示す。

Table 3.3.2.2-1: 成人固形癌患者における定常状態での Repotrectinib の曝露量の用法・用量別シミュレーション（食事条件不明）

Exposure	80 mg QD (N = 502)	80 mg BID (N = 502)	120 mg QD (N = 502)	120 mg BID (N = 502)	160 mg QD (N = 502)	160 mg BID (N = 502)
C_{max} at Steady State (ng/mL)	333 (37.9%)	330 (37.2%)	471 (37.8%)	458 (37.8%)	602 (37.9%)	580 (38.3%)
C_{min} at Steady State (ng/mL)	41.0 (62.7%)	93.7 (55.1%)	53.1 (62.2%)	123 (56.5%)	63.7 (62.3%)	150 (57.8%)
C_{avg} at Steady State (ng/mL)	138 (38.7%)	204 (39.7%)	190 (38.3%)	277 (40.4%)	237 (38.2%)	346 (41.2%)

Source: Report PIP PPK report Table 5.1.3.2-1
Abbreviations: BID = twice daily; C_{avg} = average plasma drug concentration; C_{max} = maximum plasma drug concentration; C_{min} = minimum plasma drug concentration; CV = coefficient of variation; N = number of subjects; QD = once daily.
Geometric mean (geometric CV%) statistics are presented.

3.4 薬物相互作用

In vitro での DDI 試験の結果を 3.1.3.1 項に示す。

3.4.1 他剤が Repotrectinib に及ぼす影響

3.4.1.1 CYP3A4 及び／又は P-gp 阻害薬が Repotrectinib に及ぼす影響

Repotrectinib は主に CYP3A4 により代謝され、また P-gp の基質である（M2.6.4、5.1.3 項）。Repotrectinib を単回投与したときの強い CYP3A4 及び／又は P-gp 阻害薬が PK に及ぼす影響を臨床試験で評価した（TPX-0005-10 試験、2.3 項）。その結果、Repotrectinib 単独投与時に対するイトラコナゾール併用投与時の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値比（90% CI）は、267.38%（231.54、308.77）及び 688.92%（625.57、758.68）であった。

Repotrectinib と強い又は中程度の CYP3A4 及び／又は P-gp 阻害薬の併用は可能な限り避けるべきである。Repotrectinib を強い CYP3A4 及び／又は P-gp 阻害薬と併用することにより Repotrectinib の曝露量は増加し、Repotrectinib の副作用の頻度が増加及び重症度が増す可能性がある。酵素阻害の可能性がない又は最小限の別の併用薬を選択することが推奨される。

3.4.1.2 CYP3A4 誘導薬が Repotrectinib に及ぼす影響

Repotrectinib を単回投与したときの強い CYP3A4 誘導薬が PK に及ぼす影響を臨床試験において評価した（TPX-0005-10 試験、2.3 項）。その結果、Repotrectinib 単独投与時に対するリファンピシン併用投与時の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値比（90% CI）は、20.94%（17.99、24.38）及び 8.39%（7.28、9.67）であった。

Repotrectinib を強い又は中程度の CYP3A4 誘導薬と併用することにより Repotrectinib の血漿中濃度は減少し、これにより Repotrectinib の有効性が低下する可能性がある。Repotrectinib と強い CYP3A4 誘導薬の併用は可能な限り避けるべきである。酵素誘導の可能性がない又は最小限の別の併用薬を選択することが推奨される。

3.4.1.3 トランスポーターが Repotrectinib に及ぼす影響

In vitro での評価では、Repotrectinib は P-gp の基質であり、BCRP 及び MATE2-K の潜在的基質であるが、BSEP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2 及び MATE1 の基質ではない。

3.4.1.4 制酸剤が Repotrectinib に及ぼす影響

Repotrectinib の 37°C における溶解度は pH に依存せず、0.008 mg/mL（pH 1.2）～0.006 mg/mL（pH 7.4）の範囲にある。したがって、プロトンポンプ阻害剤、H2 受容体拮抗剤及び制酸剤が Repotrectinib のバイオアベイラビリティに影響することは想定されない。

3.4.2 Repotrectinib が他剤に及ぼす影響

3.4.2.1 Repotrectinib が CYP3A4 に及ぼす影響

肝細胞誘導アッセイの結果では、Repotrectinib は CYP3A4 の誘導薬である（1.6.2 項）。In vitro での知見をふまえ、Repotrectinib 及び CYP3A4 の高感受性基質であるミダゾラムを用いた臨床 DDI 試験で評価した。その結果、ミダゾラム単独投与時に対する Repotrectinib 160 mg の BID 投与と併用投与時のミダゾラムの AUC_{last}、AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何平均値比（90% CI）はそれぞれ 31.4%（21.6、45.7）、31.0%（20.5、46.7）及び 52.1%（38.3、71.1）であり（2.1.5 項）、Repotrectinib が中程度の CYP3A4 誘導薬であることが示唆された。

Repotrectinib の併用により、CYP3A4 の高感受性基質の血中濃度が低下し、これにより当該基質の有効性が低下する可能性がある。濃度のわずかな変化が重篤な治療不応へとつながる可能性があることから、Repotrectinib と CYP3A4 の高感受性の基質との併用は可能な限り避けるべきである。

3.4.2.2 Repotrectinib が他の主要な CYP 分子種に及ぼす影響

In vitro データから、Repotrectinib の臨床曝露量付近では CYP2C8 及び CYP2C9 に対する阻害薬であり、CYP3A4 に対する消化管内での阻害薬である可能性が示唆された。また、肝細胞を用いた誘導作用評価の試験のデータによると、Repotrectinib は CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 を誘導する可能性を有する（3.1.3.1.1 項）。

3.4.2.3 Repotrectinib が UGT 分子種に及ぼす影響

Repotrectinib は in vitro で、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9 及び UGT2B7 に対する阻害薬ではないものの、UGT1A1 に対する阻害薬である。肝細胞を用いた誘導試験により、PXR の活性化に

より Repotrectinib が CYP3A4 の mRNA の発現を誘導することが示され、このため Repotrectinib は UGT1A1 を誘導する可能性を有する。ビリルビンは UGT1A1 の選択的な内因性基質であるとされている。TRIDENT-1 試験の固形癌患者における用量別及び来院別の総ビリルビン濃度の要約を TRIDENT-1 P1 CSR Table 14.3.4.1 に示す。

得られた患者データから、最初の 4 投与サイクル以内に、全ての用量で総ビリルビン濃度の減少が認められた。臨床用量（160 mg QD 又は 160 mg BID）における、定常状態での総ビリルビン濃度のベースラインからの低下は約 25%～46%の範囲であった（TRIDENT-1 P1 CSR Table 14.3.4.1）。したがって、UGT1A1 に対する Repotrectinib の影響は認められなかった。Repotrectinib と UGT1A1 との間の相互作用のリスクは低いと考えられた。

3.4.2.4 Repotrectinib がトランスポーターに及ぼす影響

In vitro 試験の結果及び厚生労働省の DDI ガイドライン、FDA の DDI ガイダンス、EMA の DDI ガイドライン及び ICH M12 ガイドラインに従った評価に基づき、Repotrectinib が OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2 阻害を介した相互作用が生じる可能性は低いものの、P-gp 及び BCRP（いずれも全身及び消化管内で）、並びに OATP1B1、MATE1 及び MATE2-K を阻害する可能性がある。一方で、Repotrectinib は CYP3A4 の誘導薬であることから、PXR の活性化により、Repotrectinib が OATP1B1 及び P-gp を誘導する可能性がある。潜在的な阻害及び誘導から生じる、in vivo での OATP1B1 及び P-gp に対する Repotrectinib の影響は明らかではない。

3.5 Repotrectinib の薬物動態パラメータの試験全体を通した比較

ノンコンパートメント解析により求めた単回及び反復投与後の Repotrectinib の PK パラメータを、臨床薬理試験全体で統合した。

3.5.1 健康成人での薬物動態

健康成人に Repotrectinib 160 mg カプセルを空腹条件下で単回経口投与したときの T_{max} の中央値は 1.5～2 時間であった。V_z/F は、平均値が 880～1261 L の範囲にあり、CL/F は、平均値が 13.3～16.1 L/h の範囲で、$t_{1/2}$ の平均値は 46.1～54.9 時間の範囲にあった。試験全体を通して健康成人の曝露量（C_{max} 及び AUC）は同程度であった（Table 3.5.1-1）。

Table 3.5.1-1: 健康成人に Repotrectinib を単回経口投与したときの Repotrectinib の PK パラメータの要約統計量（生物薬剤学及び臨床薬理試験）

Study	Formulation	Dose (mg)	N	Repotrectinib PK Parameters [a]						
				C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hours)	AUC_{last} (ng•h/mL)	AUC_{inf} (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (hours)	CL/F (h/L)	V_z/F (L)
Healthy Subjects, Single Dose, Fasted Conditions										
TPX-0005-10	Capsule (Gen 1)	80	16	287 (106)	1.50 (0.50, 4.00)	5984 (1677)	6548 (1899)	51.5 (8.9)	13.3 (4.2)	976 (298)
TPX-0005-10	Capsule (Gen 1)	160	14	569 (171)	1.75 (1.00, 5.00)	12150 (3287)	12890 (3523)	46.1 (6.3)	13.3 (3.7)	880 (262)
TPX-0005-11	Capsule (Gen 1)	160	14	553 (257)	2.00 (1.00, 4.00)	10630 (3870)	11350 (3943)	47.3 (7.8)	15.9 (5.8)	1090 (437)
TPX-0005-14	Capsule (Gen 1)	160	29	468 (125)	2.00 (1.00, 5.06)	10020 (3276)	10970 (3547)	54.9 (11.2)	16.1 (5.2)	1261 (416)
TPX-0005-14	Capsule (Gen 2, Formulation 1)	160	30	495 (139)	2.00 (1.00, 5.03)	10030 (2754)	10870 (2881)	51.7 (9.0)	15.8 (4.4)	1170 (363)
Healthy Subjects, Single Dose, Fed Condition										
TPX-0005-11	Capsule (Gen 1, HF)	160	14	1299 (419)	5.00 (2.00, 7.00)	16440 (3125)	16970 (3200)	47.9 (7.8)	9.7 (1.6)	671 (166)
TPX-0005-14	Capsule (Gen 2, Formulation 1, HF)	160	16	1019 (215)	5.00 (2.00, 8.00)	14470 (2854)	15090 (3003)	51.9 (5.7)	11.0 (2.1)	818 (162)
TPX-0005-14	Capsule (Gen 2, Formulation 1, LF)	160	16	1078 (272)	4.00 (1.99, 5.01)	13640 (2437)	14260 (2625)	54.0 (9.2)	11.6 (2.2)	893 (177)

Source: TPX-0005-10 CSR Tables 14.2.1.5 and 14.2.1.7, TPX-0005-11 CSR Tables 14.2.1.3 and 14.2.1.4, TPX-0005-14 CSR Tables 14.2.1.5, 14.2.1.6, 14.2.1.7, and 14.2.1.8

Abbreviations: AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; CL/F = apparent total plasma clearance; C_{max} = maximum drug concentration; Gen = generation; HF = high fat meal; LF = low fat meal; N = number of subjects; PK = pharmacokinetics; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = terminal half-life; T_{max} = time to reach maximum observed plasma drug concentration; V_z/F = apparent volume of distribution.

[a] Arithmetic mean (SD) statistics are presented; Median (minimum, maximum) for T_{max}.

3.5.2 固形癌患者での薬物動態

TRIDENT-1 試験の固形癌患者に、40～240 mg の用量範囲で Repotrectinib を改変空腹条件下で単回経口投与したときの T_{max} の中央値は 2～4 時間であった。CL/F の平均値は 8.9～21.6 L/h、$t_{1/2}$ の平均値は 14.4～30.2 時間の範囲であった（Table 3.5.2-1）。

TRIDENT-1 試験の固形癌患者に 40～240 mg の用量範囲で Repotrectinib を改変空腹条件下で反復経口投与したときの T_{max} の中央値は 2～4 時間であった。また、160 mg を投与したときの曝露量（C_{max} 及び AUC）は試験全体を通して同程度であった（Table 3.5.2-2）。

Table 3.5.2-1: 固形癌患者に Repotrectinib を単回投与したときの Repotrectinib の PK パラメータの要約統計量

Study	Dose	N	Pharmacokinetic Parameters [a]						
			C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hours)	AUC_{last} (ng•h/mL)	AUC_{inf} (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (hours)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
Subjects with advanced solid tumors, Single Dose, Modified Fasted Conditions									
TRIDENT-1 Phase 1a	40 mg	6	335 (136)	2.04 (1.97, 4.00)	4840 (2990)	5410 (2910)	30.2 (11.2)	8.9 (3.7)	428 (275)
	80 mg	6	358 (157)	2.04 (1.07, 5.95)	5500 (4090)	5960 (4310)	21.9 (3.3)	19.1 (10.2)	617 (373)
	160 mg	18	781 (340)	3.01 (1.00, 7.83)	10100 (4570)	11000 (4770)	21.4 (10.0)	17.3 (7.3)	487 (233)
	200 mg	2	271, 373 [b]	2.07, 2.03 [b]	4830, 6860 [b]	6000 [b]	15.4, 31.6 [b]	33.3 [b]	1520 [b]
	240 mg	10	1390 (767)	2.05 (0.97, 5.88)	24800 (28600)	26500 (35100)	21.4 (6.4)	19.0 (13.2)	589 (459)
TRIDENT-1 Phase 1b	40 mg	7	293 (101)	2.00 (1.10, 4.05)	4110 (1080)	4770 (1440)	23.7 (9.5)	9.0 (2.6)	288 (84)
	80 mg	6	409 (121)	2.04 (1.97, 8.08)	6840 (2680)	8070 (3170)	29.3 (6.4)	11.0 (3.4)	469 (179)
	160 mg	14	720 (371)	2.16 (0.95, 4.08)	9220 (4120)	10100 (4470)	21.4 (9.3)	21.6 (17.5)	599 (474)
TRIDENT-1 Japanese Lead-in Cohort	160 mg	6	1460 (615)	3.81 (1.95, 5.62)	12700 (4940)	12800 (4940)	14.4 (2.7)	14.4 (6.3)	317 (192)
Subjects with advanced solid tumors, Single Dose, Fed Conditions (High Fat)									
TRIDENT-1 Phase 1b	40 mg	6	284 (53.2)	6.06 (4.10, 8.08)	5360 (1420)	6210 (1970)	25.2 (8.4)	7.1 (2.7)	240 (57)
	80 mg	6	352 (84.9)	4.03 (1.97, 8.18)	7190 (2060)	8320 (2960)	24.2 (5.6)	10.6 (3.7)	351 (65)
	160 mg	13	1040 (460)	5.97 (1.10, 8.35)	12300 (4920)	12300 (5060)	15.8 (3.6)	16.2 (9.3)	374 (245)
Subjects with advanced solid tumors, Single Dose, Fed Conditions (Normal Diet)									
TRIDENT-1 Phase 1c	120 mg	3	990 (446)	2.13 (2.00, 6.02)	8520 (2860)	NA	NA	NA	NA
	160 mg	18	940 (409)	3.99 (1.00, 8.00)	8260 (2930)	NA	NA	NA	NA

Source: TRIDENT-1 P1 CSR Appendix 16.5 Tables 14.4.2.1, 14.4.5, and 14.4.8.1, TRIDENT-1 P2 CSR Appendix 16.4 Table 14.4.12.1
Abbreviations: AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; CL/F = apparent total plasma clearance; C_{max} = maximum drug concentration; N = number of subjects; NA = not applicable; PK = pharmacokinetics; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = terminal half-life; T_{max} = time to reach maximum observed plasma drug concentration; V_z/F = apparent volume of distribution.

[a] Arithmetic mean (SD) statistics are presented; Median (minimum, maximum) for T_{max}.
[b] Individual data presented (n = 2).

Table 3.5.2-2: 固形癌患者に Repotrectinib を反復投与したときの Repotrectinib の PK パラメータの要約統計量

Study	Dosing Regimen	N	Pharmacokinetic Parameters [a]				Accumulation Ratio	
			C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hours)	AUC_{0-24} (ng•h/mL)	AUC_{last} (ng•h/mL)	AUC	C_{max}
Subjects with advanced solid tumors, Modified Fasted Conditions								
TRIDENT-1 Phase 1a	40 mg QD	5	391 (123)	1.08 (1.00, 2.20)	2800 (715)	2810 (721)	1.27 (0.50)	1.40 (0.52)
	80 mg QD	6	576 (328)	2.00 (1.00, 2.13)	4010 (2430)	4050 (2430)	1.30 (0.76)	1.69 (0.66)
	160 mg QD	7	481 (259)	2.00 (1.17, 4.17)	5410 (3690)	5140 (3450)	0.60 (0.32)	0.73 (0.42)
	160 mg BID	8	542 (184)	2.04 (1.42, 4.05)	6700 (2320)	3350 (1160)	NA	NA
	200 mg BID	2	328, 408 [b]	1.00, 2.00 [b]	3180, 5740 [b]	1590, 2870 [b]	NA	NA
	240 mg QD	6	742 (168)	2.10 (2.00, 6.00)	6360 (1410)	6370 (1410)	0.64 (0.43)	0.74 (0.47)
TRIDENT-1 Japanese Lead-in Cohort	160 mg QD	6	867 (322)	3.73 (2.00, 3.82)	6270 (1620)	5980 (1600)	0.54 (0.30)	0.64 (0.24)
Subjects with advanced solid tumors, Fed Conditions								
TRIDENT-1 Phase 1c	120 mg QD	3	774 (336)	4.00 (1.00, 4.00)	6520 (3630)	6510 (3630)	0.72 (0.22)	0.81 (0.28)
	160 mg QD	8	758 (144)	2.83 (1.92, 5.85)	6330 (1840)	6340 (1760)	0.67 (0.30)	0.88 (0.18)
	160 mg BID	7	745 (245)	4.00 (2.00, 12.00)	7680 (2900)	3840 (1450)	NA	NA

Source: TRIDENT-1 P1 CSR Appendix 16.5 Tables 14.4.2.2, 14.4.2.3, 14.4.8.2, and 14.4.8.3, TRIDENT-1 P2 CSR Appendix 16.4 Table 14.4.12.1
Abbreviations: AUC = area under the plasma concentration-time curve; AUC_{0-24} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours post-dose; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; BID = twice daily; C_{max} = maximum drug concentration; N = number of subjects; NA = not applicable; PK = pharmacokinetics; QD = once daily; SD = standard deviation; T_{max} = time to reach maximum observed plasma drug concentration.

[a] Arithmetic mean (SD) statistics are presented; Median (minimum, maximum) for T_{max}.
[b] Individual data presented (n = 2).

3.5.3 健康成人と標的患者集団での薬物動態の比較

健康成人における曝露量（C_{max}及びAUC）は、固形癌患者と同程度であった。

1.2項で述べたとおり、健康成人では反復投与は実施していないため、健康成人及び固形癌患者の試験間での比較は単回投与でのみ行った（Table 3.5.1-1、Table 3.5.2-1）。TRIDENT-1試験の第1a相及び第1b相では改変空腹条件下で、TPX-0005-10試験、TPX-0005-11試験及びTPX-0005-14試験では空腹条件下でRepotrectinibが投与されたことに留意する必要がある。また、PK検体の採取は、TRIDENT-1試験の第1a相及び第1b相では投与72時間後まで、第1c相では投与24時間後まで実施され、このため、第1c相ではAUC_{inf}は示さなかった。その他の試験では、PK検体はいずれも168時間まで採取された。

3.5.4 用量比例性

3.5.4.1 用量比例性

固形癌患者における40～240 mgの用量範囲での単回投与（TRIDENT-1試験）並びに健康成人における80及び160 mgの単回投与（TPX-0005-10試験）のPKデータを用いて用量比例性を評価した。

TRIDENT-1試験で、Repotrectinib 40、80、160及び240 mgを単回投与したときの用量比例性を、パワーモデルを用いて評価した。評価の結果をTable 3.5.4.1-1及びFigure 3.5.4.1-1に示す。Repotrectinibを単回投与したとき、曝露量（C_{max}及びAUC_{last}）の増加は40～240 mgの範囲でおおむね用量に比例し、パワーモデル式の傾きの90% CIは1を含んでいた。AUC_{inf}の増加は用量比例性をわずかながら下回った。

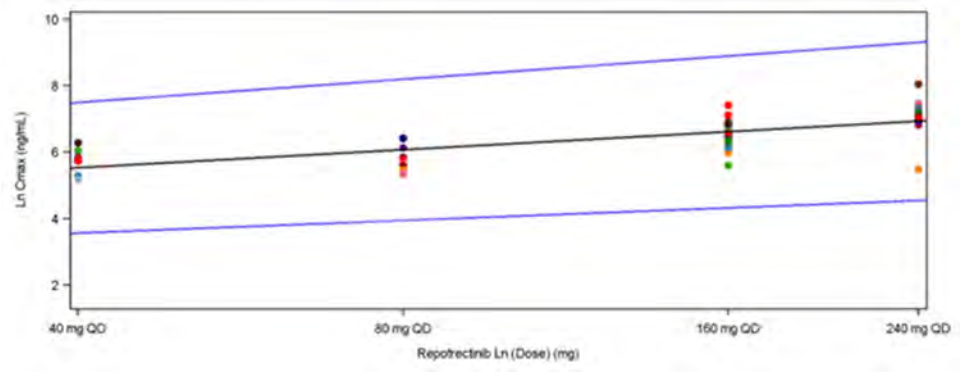
Table 3.5.4.1-1: Repotrectinibを単回投与したときの用量比例性の評価の要約

Parameter	N	Dose Range	Intercept Estimate	Intercept 90% CI	Slope Estimate	Slope 90% CI
C_{max} (ng/mL)	40	(40 mg to 240 mg)	2.651	(1.528, 3.775)	0.783	(0.553, 1.012)
AUC_{last} (ng•h/mL)	40	(40 mg to 240 mg)	5.150	(3.767, 6.533)	0.803	(0.521, 1.085)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	35	(40 mg to 240 mg)	5.722	(4.334, 7.110)	0.697	(0.411, 0.984)

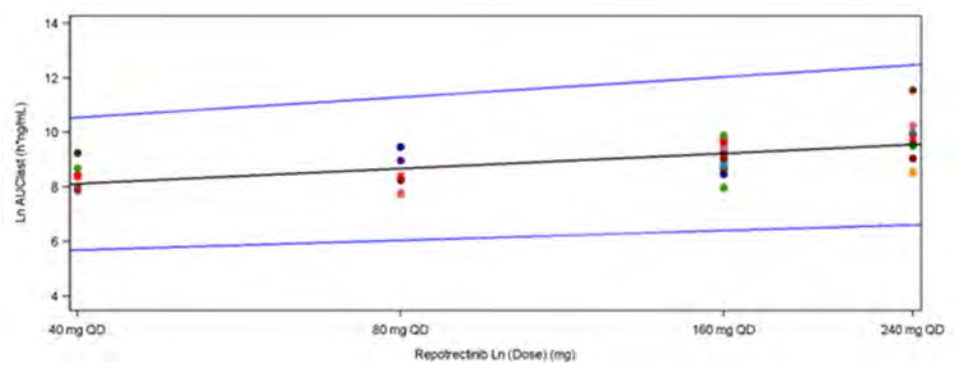
Source: TRIDENT-1 P1 CSR Appendix 16.5 Table 14.4.3
Abbreviations: AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum drug concentration; N = number of subjects.

Figure 3.5.4.1-1: **Repotrectinib を単回投与したときの PK パラメータ（対数値）と用量（対数値）の相関**

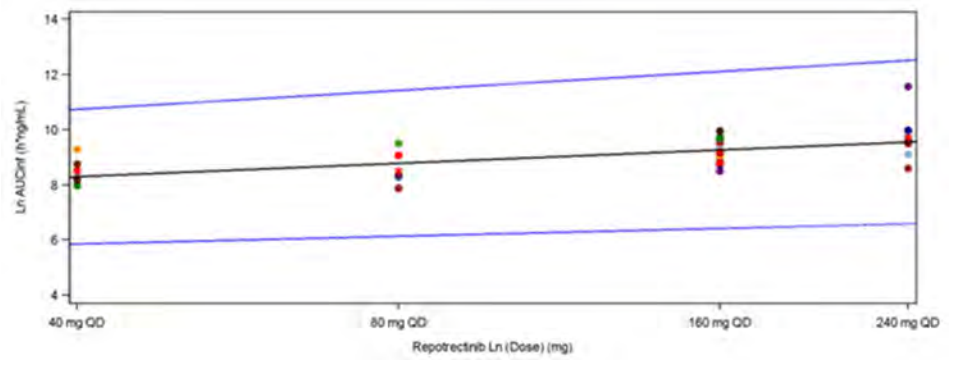
C_{max}



AUC_{last}



AUC_{inf}



Source: TRIDENT-1 P1 CSR Appendix 16.5 Figure 14.3.4.1
Abbreviations: AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; C_{max} = maximum drug concentration; Ln = natural logarithm; PK = pharmacokinetics; QD = once daily.
Notes: The Power model equation for dose proportionality is $Ln(Yij)=Si + B \cdot Ln(Dj) + eij$, where D is the total number of doses, N are the total number of subjects, and i=1,....,N, j=1,....,D. Yij is the measured response variable on

the jth dose for the ith subject. Dj is the fixed effect for dose, B is the slope, and eij is the error. The dot symbol in the plot denotes individual observed values from Ln transformation; The solid line denotes the linear regression line of Ln transformed data; the shaded area denotes 90% confidence interval of the population mean from Ln transformed data.

TPX-0005-10 試験では、健康成人に Repotrectinib 80 又は 160 mg を単回投与した。Repotrectinib 80 又は 160 mg を単回投与したときの Repotrectinib の PK パラメータの要約統計量を Table 3.5.1-1 に示す。80 及び 160 mg 投与の結果を比較したところ、C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} は平均でそれぞれ 1.98 倍、2.03 倍及び 1.97 倍に増加した。健康成人における結果は、TRIDENT-1 試験のデータから得られた用量比例性の結論を裏付けるものであった。

3.5.4.2 反復投与

健康成人では単回投与のみが実施されたことから、Repotrectinib の反復投与時の PK は、固形癌患者を対象として評価した。固形癌患者に Repotrectinib 40、80、160 及び 240 mg を QD 投与したとき、定常状態における累積係数（AUC_{0-24} に基づく）の平均値はそれぞれ 1.19、1.12、0.67 及び 0.54 であった（Table 2.1.1-2）。固形癌患者における単回投与での終末相の $t_{1/2}$ の平均値が 14.4～30.2 時間の範囲にある（Table 3.5.2-1）ことを考え合わせると、80 mg の QD 投与以上の用量での累積係数は予想された値より小さく、Repotrectinib の PK は CYP3A4 の自己誘導を伴う時間依存性を有することが示唆された。ミダゾラムとの DDI 試験において、Repotrectinib と併用投与されたミダゾラムの定常状態の曝露量は、ミダゾラムを単独投与したときと比較して C_{max} が 48%、AUC_{inf} が 69%減少し、Repotrectinib は CYP3A4 の中等度の誘導薬であることが示された。Repotrectinib は主に CYP3A4 により代謝されるため、PK の時間依存性が CYP3A4 の誘導に関連する可能性が最も高い。

3.5.5 Repotrectinib に関連する薬物動態の変動

Repotrectinib の PK は、個体内変動が小さく、個体間変動が中程度である。

健康成人を対象とした単回投与試験（TPX-0005-11 試験及び TPX-0005-14 試験）において、Repotrectinib の PK の個体間変動（CV%）は、C_{max} が 20.9%～50.6%、AUC_{inf} が 17.6%～37.0%、個体内変動は、C_{max} が 20.1%～25.8%、AUC_{inf} が 11.8%～19.9%の範囲であった（M2.7.1、Table 3.3-1）。

TRIDENT-1 試験第 1a 相パートの固形癌患者を対象とした反復投与試験において、Repotrectinib の定常状態での PK の個体間変動（CV%）は、改変空腹条件下の投与で C_{max} が 29.1%～51.7%、AUC_{0-24} が 20.5%～72.7%の範囲であった（Table 2.1.1-2）。TRIDENT-1 試験第 1c 相パートの食後条件下では、定常状態での PK の個体間変動（CV%）は C_{max} が 18.7%～54.7%、AUC_{0-24} が 24.6%～81.9%の範囲であった（Table 2.1.3-2）。

TRIDENT-1 試験の固形癌患者における曝露量を求めるため PPK モデルを用いた。当該患者集団に Repotrectinib 160 mg を BID 投与したときの C_{maxss} 及び C_{minss} の個体間変動（幾何変動係数%）は、それぞれ 38.3%及び 57.8%と推定された（Report PIP PPK report Table 5.1.3.2-1）。

3.6 薬力学データ

3.6.1 催不整脈リスクの評価

3.6.1.1 TRIDENT-1 試験における催不整脈リスクの評価

催不整脈リスク評価の一環として、固形癌患者を対象とする第 1/2 相 TRIDENT-1 試験で 12 誘導 ECG の 3 回繰返し測定を実施した。ECG データの統計学的解析は CSR（TRIDENT-1 P1 CSR 12.5.2 項及び TRIDENT-1 P2 CSR 12.5.3.1 項）に示す。

催不整脈リスク評価及び濃度－QTc 解析を実施した。解析には TRIDENT-1 試験の第 1a 相、第 1c 相及び第 2 相パートの固形癌患者 398 例のデータを用いた（Report 00515）。食事の影響試験（第 1b 相）及び DDI サブスタディの ECG データは、食事及び併用薬などの因子による交絡の可能性を避けるため統計学的解析からは除外した。

第 1 相パート及び第 2 相パートのいずれのパートでも、Repotrectinib は心拍数、PR 間隔及び QRS 間隔に対し臨床的に重大な影響を与えなかった。第 2 相パートにおいて、心拍数のわずかな減少（約 5～6 bpm）とそれに続く PR 間隔のわずかな延長（約 3～5 msec）傾向が認められた。第 2 相パートに組み入れられた固形癌患者におけるベースライン時の心拍数の平均値は 78.8 bpm であり、これは成人としてはやや高く、治験対象集団の一般的な健康不良及び新たな臨床試験に参加することに対する患者の不安が影響した可能性がある。PR 間隔の延長を反映したわずかな心拍数の減少は、患者の健康状態の全般的な改善又は不安が解消されたことが反映された可能性がある。Repotrectinib の非臨床イオンチャネル試験及び in vivo 心血管系安全性試験（M2.6.6、9.2 項及び M2.6.2、4 項）からは、洞結節機能及び房室伝導に対する Repotrectinib の直接的影響は考えにくい。

濃度－QTc の主要解析、並びに時点別、時点平均及び外れ値のカテゴリカル解析の結果では Repotrectinib の QTc に対する臨床的に重大な影響は認められなかった。QTc の著しい延長及び用量依存的な影響を示すエビデンスは認められなかったものの、第 1a 相及び第 1c 相投与コホートでの被験者数が少なかったことから、Repotrectinib の QTc に及ぼす影響に関して明確な結論を導くのは困難である。

より大きな TRIDENT-1 試験第 2 相パートでは、時点別、カテゴリカル及び濃度－QTc 解析により、Repotrectinib が QTc に対し臨床的に重大な影響を及ぼすエビデンスは認められなかった。時点別解析では、Day -3 及び Cycle 1 Day 1 において集中して ECG が測定された被験者数が少なかったものの、投与後 24 時間にわたり QTc が著しく延長するエビデンスは認められなかった。全体（被験者：300 例超）では、同日の投与前 QTcF 値と比較すると、各投与 4 時間後の ΔQTcF の平均値は短縮した。200 例を超える被験者からデータが得られた時点では、ΔQTcF の平均値の最大値は Cycle 2 Day 1 の投与前で 8.6 msec（90% CI の上限値：10.1 msec）であり、投与 4 時間後には 6.3 msec（90% CI の上限値：7.8 msec）に短縮した。

本解析により、心臓の再分極（QTcF）、心拍数、PR 間隔及び QRS 間隔に対する Repotrectinib の臨床的に重大な影響はないことが示唆された。

3.6.1.2 濃度－QTc 解析

時間を一致させた Repotrectinib の血漿中濃度と ECG の以下のデータについて、以下の 3 種類の濃度－QTc 解析を実施した。

1) TRIDENT-1 試験第 1a 相、第 1c 相及び第 2 相データ（Report 00515）
2) TRIDENT-1 試験の安全性解析対象集団の統合データ（Report 00514）
3) 健康成人及び TRIDENT-1 試験の固形癌患者の統合データ（Report 00514）

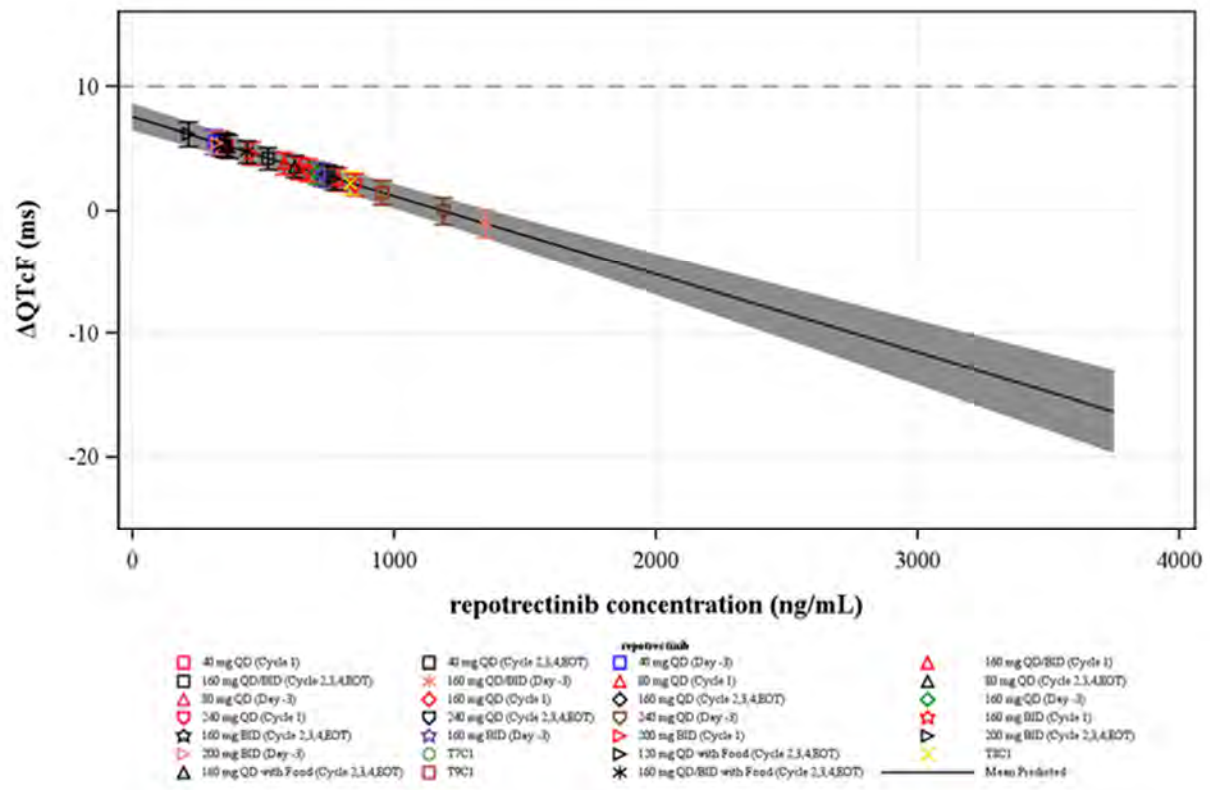
これらの解析結果から、健康成人及び ROS1、NTRK1～3 又は ALK 融合遺伝子陽性の進行固形癌患者において、いずれも Repotrectinib による濃度依存的な QTcF の延長は認められなかった。

3.6.1.2.1 TRIDENT-1 試験の第 1a 相、第 1c 相及び第 2 相データに基づく濃度－QTc 解析

TRIDENT-1 試験の第 1a 相、第 1c 相及び第 2 相パートの ECG データに基づき、線形混合効果モデルを用いて、Repotrectinib の血漿中濃度と ΔQTcF の相関を評価した（Report 00515）。濃度－QTc 解析は、試験の各パート、並びに第 1a 相、第 1c 相及び第 2 相パートの統合データについてそれぞれ実施した。個別パート及び統合データのいずれの解析結果でも、Repotrectinib の濃度と QTcF との間の相関は負の傾きを示し、QTc 延長のモデルによる推定値は、試験の全コホートで観測された最大曝露量でも 10 msec 未満であった。統合解析において、食後条件下の 2 つの最高用量群における ΔQTcF の推定値の最大値（90% CI）は、TRIDENT-1 試験第 2 相パートで用いた 160 mg QD/BID の投与で 4.8 msec（3.9、5.7）、第 1c 相の 160 mg QD（食後）群で 3.6 msec（2.7、4.5）であった。

Repotrectinib の幾何平均ピーク濃度における ΔQTcF の推定値を Figure 3.6.1.2-1 に示す。Repotrectinib の血漿中濃度の実測値約 3750 ng/mL（食事条件下で Repotrectinib 160 mg を QD 投与したときの定常状態における C_{max} の実測値の平均値 747 ng/mL の 5 倍超）までの範囲で、ΔQTcF が 20 msec を超えて影響を及ぼす可能性はないと考えられた。

Figure 3.6.1.2-1: **Repotrectinib の幾何平均ピーク濃度における ΔQTcF の推定値（統合データ）（濃度－QTc 解析対象集団）**



Source: Report 00515 Figure 14.2.11.4
Abbreviations: ΔQTcF = change-from-baseline in QTcF; BID = twice daily; CI = confidence interval; C_{max} = maximum drug concentration; QD = once daily; QTc = QT interval corrected for heart rate; QTcF = QT interval corrected for heart rate using Fridericia formula.
The solid black line with gray shaded area denotes the model-predicted mean ΔQTcF with 90% CI, which is calculated from the equation ΔQTcF (msec) = 7.54 (msec) - 0.0064 (msec per ng/mL) × Repotrectinib plasma concentration (ng/mL). The non-gray whiskers denote the estimated mean (90% CI) ΔQTcF with plotted points at the geometric mean C_{max} of Repotrectinib.

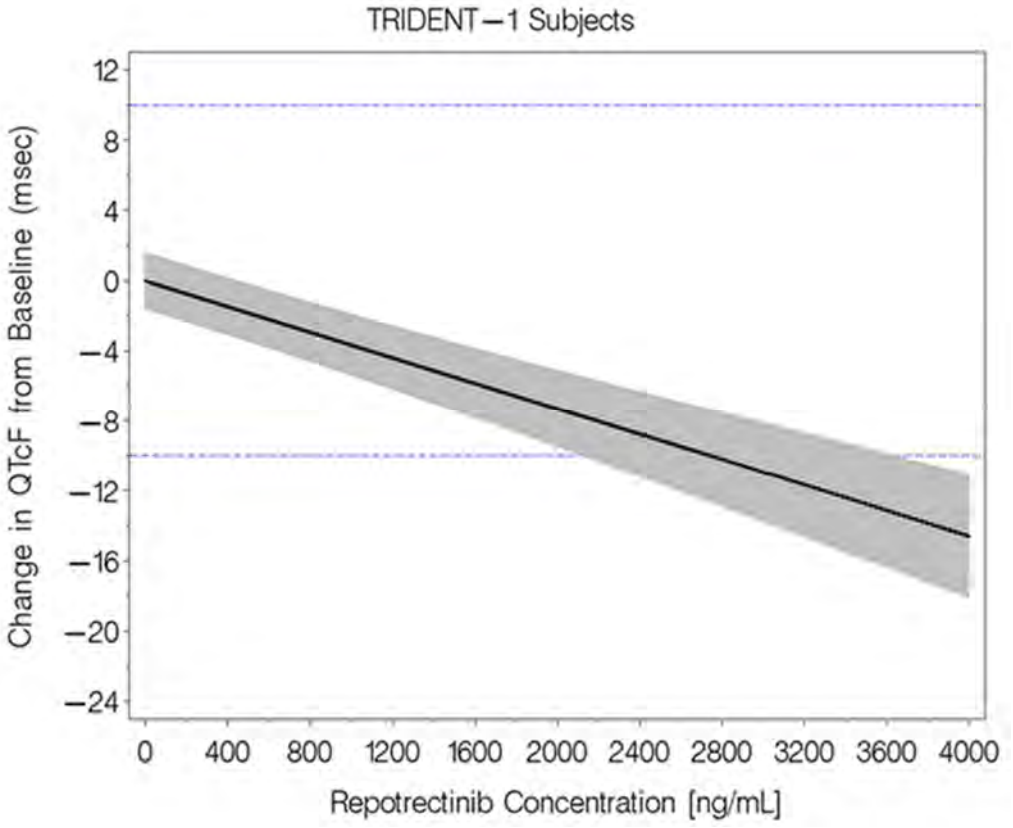
3.6.1.2.2 TRIDENT-1 試験の安全性解析対象集団の統合データに基づく濃度－QTc 解析

TRIDENT-1 試験の安全性解析対象集団の統合 ECG データを用いて、濃度－QTc 解析を実施した（Report 00514）。解析データセットには、固形癌患者を対象とした TRIDENT-1 試験の 436 例 4179 件のデータを含めた。TRIDENT-1 試験の固形癌患者における濃度－QTc の最終モデルは、ベースライン時の QTcF の推定値、Repotrectinib 濃度の一次関数及び時間 + 共変量効果の E_{max} 関数から構成された。最終モデルにより求めた ΔQTcF の平均値、並びに TRIDENT-1 試験の固形癌患者全体における Repotrectinib の血漿中濃度の実測値の 5 及び 95 パーセンタイルでの両側 90% CI を Figure 3.6.1.2-2 に示す。

- Repotrectinib の濃度が増加するに従い QTcF が短縮し、Repotrectinib 濃度－QTcF プロットには緩やかな負の傾きが認められた。
- 初回投与からの時間が長くなるに従い QTcF はわずかに延長し、約 20 日でプラトーとなった。
- QTc を延長することが知られている薬剤を服用している患者では、ベースライン時の QTcF がより低値を示した。

Repotrectinib 160 mg を 14 日間 QD 投与し、15 日目から BID で反復投与したときの、QTcF の変化量のモデル予測値の平均値（90% CI）は、Cycle 1（Repotrectinib の C_{max} の中央値： 760 ng/mL）で-2.77 msec（-4.45、-1.10）、全サイクル（Repotrectinib の C_{max} の中央値：549 ng/mL）で-2.00 msec（-3.64、-0.367）であった。最高用量である 240 mg QD 投与時の血漿中濃度の 95 パーセンタイル値における ΔQTcF のモデル予測値の 90% CI（-7.87、-3.89）上限が 10.0 msec を超えることはなかった。

Figure 3.6.1.2-2:　濃度－ΔQTcF の最終モデルにより求めた ΔQTcF の平均値（90% CI）と Repotrectinib の血漿中濃度の実測値の相関（TRIDENT-1 試験）



Source: Report 00514 Figure 30
Abbreviations: ΔQTcF = change from baseline in QT interval corrected for heart rate according to the Fridericia formula; CI = confidence interval; QTcF = QT interval corrected for heart rate according to the Fridericia formula.

3.6.1.2.3 健康成人及び TRIDENT-1 試験の固形癌患者の統合データに基づく濃度－QTc 解析

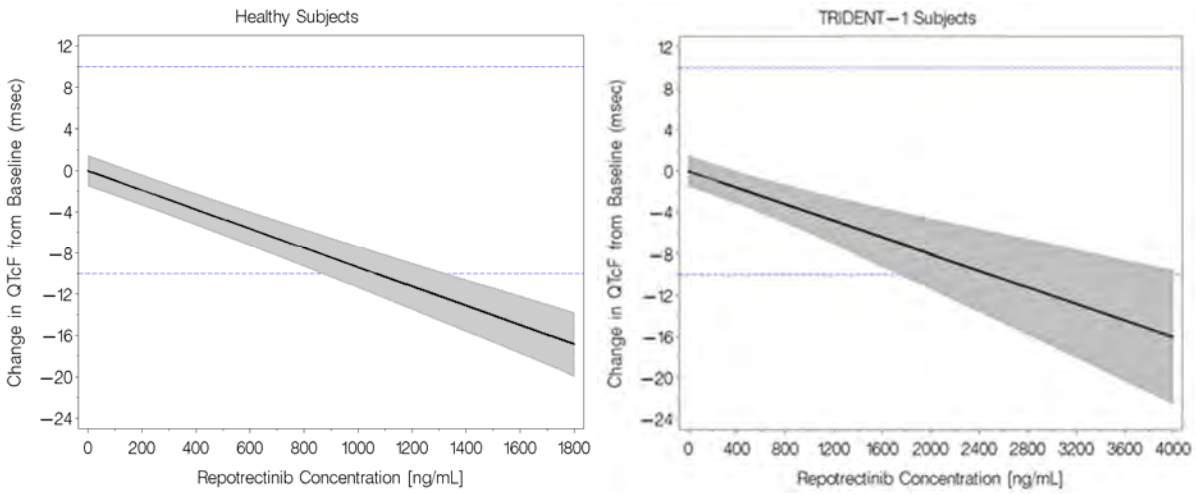
第 1 相の TPX-0005-08 試験、TPX-0005-09 試験、TPX-0005-10 試験、TPX-0005-11 試験、TPX-0005-12 試験及び TPX-0005-14 試験の健康成人、並びに第 1/2 相の TRIDENT-1 試験に組み入れた固形癌患者の統合データを用いて、濃度－QTc 解析を実施した。

濃度－QTc 解析のデータセットには、第 1 相臨床薬理試験の 118 例 1884 件のデータ及び TRIDENT-1 試験の 436 例 4179 件のデータを含めた。

健康成人及び TRIDENT-1 試験の固形癌患者における濃度－QTc の最終モデルは、ベースライン時の QTcF の推定値、Repotrectinib 濃度の一次関数及び時間 + 共変量効果の E_{max} 関数から構成された。濃度－ΔQTcF の最終モデルにより求めた ΔQTcF の平均値、並びに TRIDENT-1 試験及び健康成人を対象とした試験の被験者全体における Repotrectinib の血漿中濃度の実測値の 5 及び 95 パーセンタイルでの両側 90% CI を Figure 3.6.1.2-3 に示す。

- Repotrectinib の濃度が増加するに従い QTcF は短縮し、Repotrectinib 濃度－QTcF プロットには緩やかな負の傾きが認められた。
- 初回投与から経時的に QTcF はわずかに延長した（傾き：0.0034 msec/h）。
- 薬剤効果に加え、病態をモデルに含めた。ベースライン時の QTcF に違いはなかったが、TRIDENT-1 試験の固形癌患者では、健康成人（-0.00937 msec × mL/ng）と比較して、濃度－QTcF プロットの傾きは緩やかであった（-0.00401 msec × mL/ng）。
- 白人及びその他の人種と比較して、アジア人ではベースライン時の QTcF はより高値を、黒人ではより低値を示した。QTc を延長することが知られている薬剤を服用している被験者では、ベースライン時の QTcF はより低値を示した。
- Repotrectinib 160 mg を 14 日間 QD 投与し、15 日目に BID で反復投与し、全サイクルでの Repotrectinib の C_{max} の中央値を 549 ng/mL と仮定したとき、最終モデルにより求めた QTcF（90% CI）は、ベースライン時から-2.20 msec（-3.84、-0.564）短縮すると予測された。

Figure 3.6.1.2-3: **濃度－ΔQTcF の最終モデルにより求めたΔQTcF の平均値（90% CI）と Repotrectinib の血漿中濃度の実測値の相関（被験者集団別）（健康成人対象試験及び TRIDENT-1 試験）**



Source: Report 00514 Figure 21
Abbreviations: ΔQTcF = change from baseline in QT interval corrected for heart rate according to the Fridericia formula; CI = confidence interval; QTcF = QT interval corrected for heart rate according to the Fridericia formula.

3.7 曝露－反応解析

3.7.1 有効性

TRIDENT-1 試験の 2 つの患者集団の統合データを用いて、有効性の E-R 解析を実施した（データカットオフ日：2022 年 12 月 19 日）。

- EXP-1 統合集団（TKI 未治療の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC）：71 例（第 1 相パート 8 例、第 2 相パート 63 例）
- EXP-4 統合集団（TKI 既治療の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC で、1 種類の TKI の前治療歴を有し、かつ化学療法又は免疫療法による前治療を受けていない）：56 例（第 1 相パート 3 例、第 2 相パート 53 例）

有効性の E-R 解析では、Repotrectinib の曝露量と以下の有効性評価項目との間で関連性を評価した。

- 奏効率（ORR）：主要評価項目
- 無増悪生存期間（PFS）

C_{avg}は PPK モデル II から推定された個々の EBE 及び投与歴に基づき推定された累積 AUC を実際の投与間隔で除して算出した。C_{avg56} は、各患者の最初の 56 日間の投与歴に適用して算出した。C_{avgc} は、各患者のイベント又は打切り日までの実際の投与歴に適用して算出した。

また、フルモデルには、次の共変量を全て含めた［ベースライン時の人口統計学的変数（性別、年齢、体重及び人種）、ベースライン時の疾患特性（PS 及び腫瘍サイズ）及び前治療歴（TKI 未治療又は TKI 既治療）］（Report ER 2023）。

3.7.1.1 奏効率（ORR）

TKI 未治療の患者の 56 例（約 78.9%）及び TKI 既治療の患者の 21 例（約 37.5%）が盲検下独立中央判定の評価による奏効例であった。Repotrectinib の曝露量と OR 達成確率との関係をロジスティック回帰モデルにより記述し、共変量が E-R 関係に及ぼす影響を評価した。フルモデルのパラメータ推定値を Table 3.7.1.1-1 に、共変量の影響を Figure 3.7.1.1-1 に示す。OR に対する有意な共変量は、Repotrectinib の C_{avg56} 及び TKI 前治療歴であった（95% CI に 1 を含まなかった）。TKI 既治療の患者は TKI 未治療の患者に比べ OR 達成確率が有意に低かった。その他の共変量は、有意な予測因子ではなかった。

Table 3.7.1.1-1: ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者における奏効の曝露－反応パラメータ推定値（フルモデル）

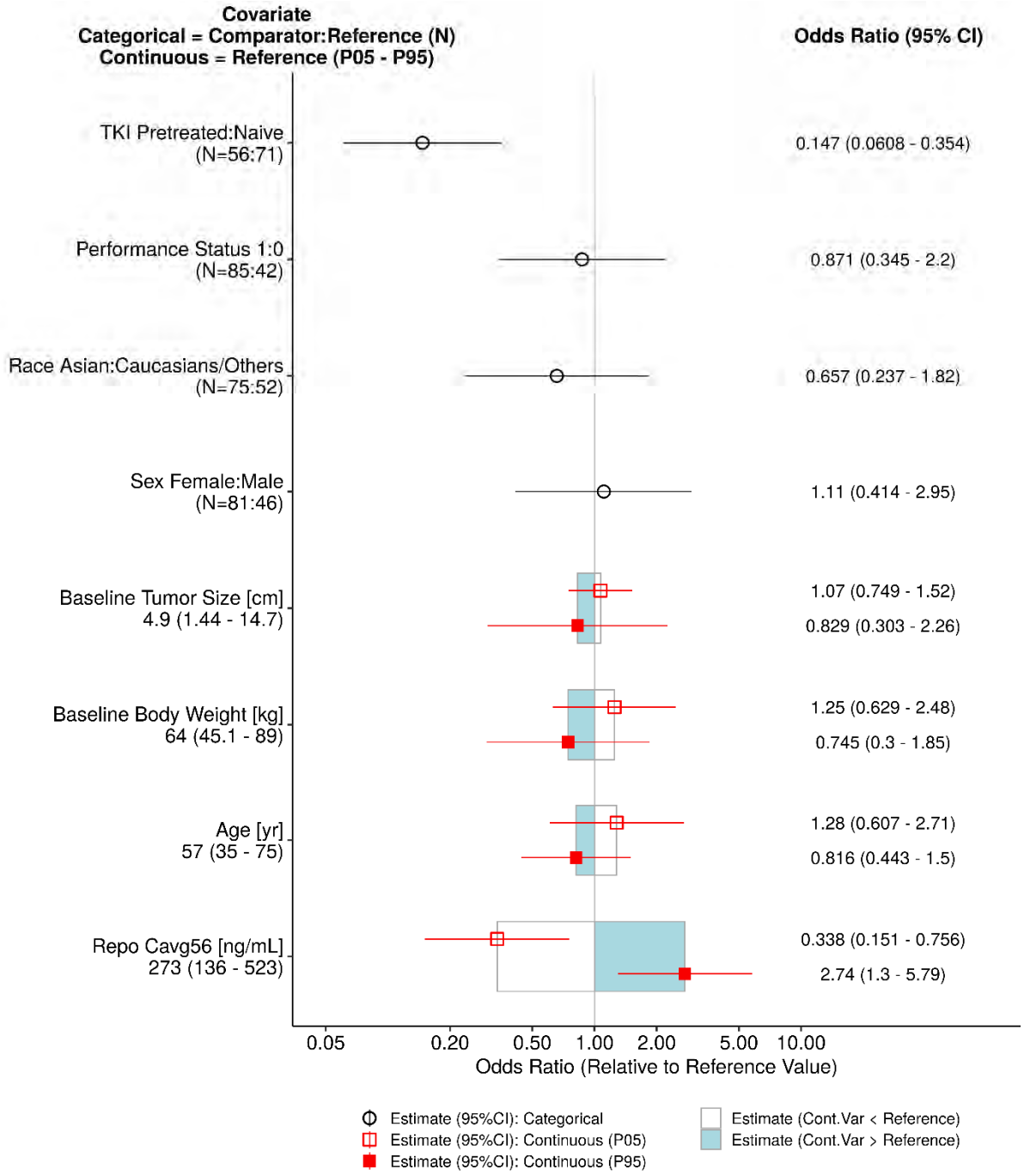
Predictor[a]	Estimate	Standard Error	RSE%[b]	Odds Ratio[c] (95% CI)
Repo Log C_{avg56} [ng/mL]	1.551	0.5871	37.86	4.714 (1.492, 14.9)
Age [yr]	-0.0113	0.01733	153.4	0.9888 (0.9557, 1.023)
Body Weight [kg]	-0.0118	0.01852	156.9	0.9883 (0.953, 1.025)
Baseline Tumor Size (cm)	-0.01916	0.05233	273.2	0.981 (0.8854, 1.087)
Sex [Female: Male]	0.1005	0.5009	498.6	1.106 (0.4142, 2.951)
Race [Asian:Caucasian/Others]	-0.4202	0.5204	123.9	0.6569 (0.2369, 1.822)
Performance Status [1:0]	-0.138	0.4723	342.2	0.8711 (0.3452, 2.198)
TKI pretreatment [TKI-pretreated:TKI-naive]	-1.92	0.4494	23.41	0.1467 (0.06079, 0.3539)

Source: Report ER 2023 Table 5.1.1.1-1
Abbreviations: C_{avg56} = average concentration over the first 56 days; CI = confidence interval; NSCLC = non-small cell lung cancer; PI = prediction interval; QD = once daily; Repo = repotrectinib; ROS1 = receptor tyrosine kinase encoded by the ROS1 gene; RSE = relative standard error; SE = standard error; TKI = tyrosine kinase inhibitor.

[a] Continuous predictors are indicated by [unit], and categorical predictors by [comparator:reference].
[b] RSE: Relative Standard Error = (100*SE/|Estimate|).
[c] Increase in odds ratio for every unit increase in continuous predictor variables [for repotrectinib exposure, the odds ratio is for every unit increase in Log(C_{avg56})]; for categorical variables, it represents the odds ratio of the comparator group to reference group.

Analysis-Directory: /global/pkms/data/CA/127/ros1-ntrk-submission/prd/er-efficacy/final/
Program Source: Analysis-Directory/R/scripts/2-model-dev-app-orr-cavgc.Rmd

Figure 3.7.1.1-1: **ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者における奏効の曝露－反応モデルに対する共変量の影響の推定値（フルモデル）**

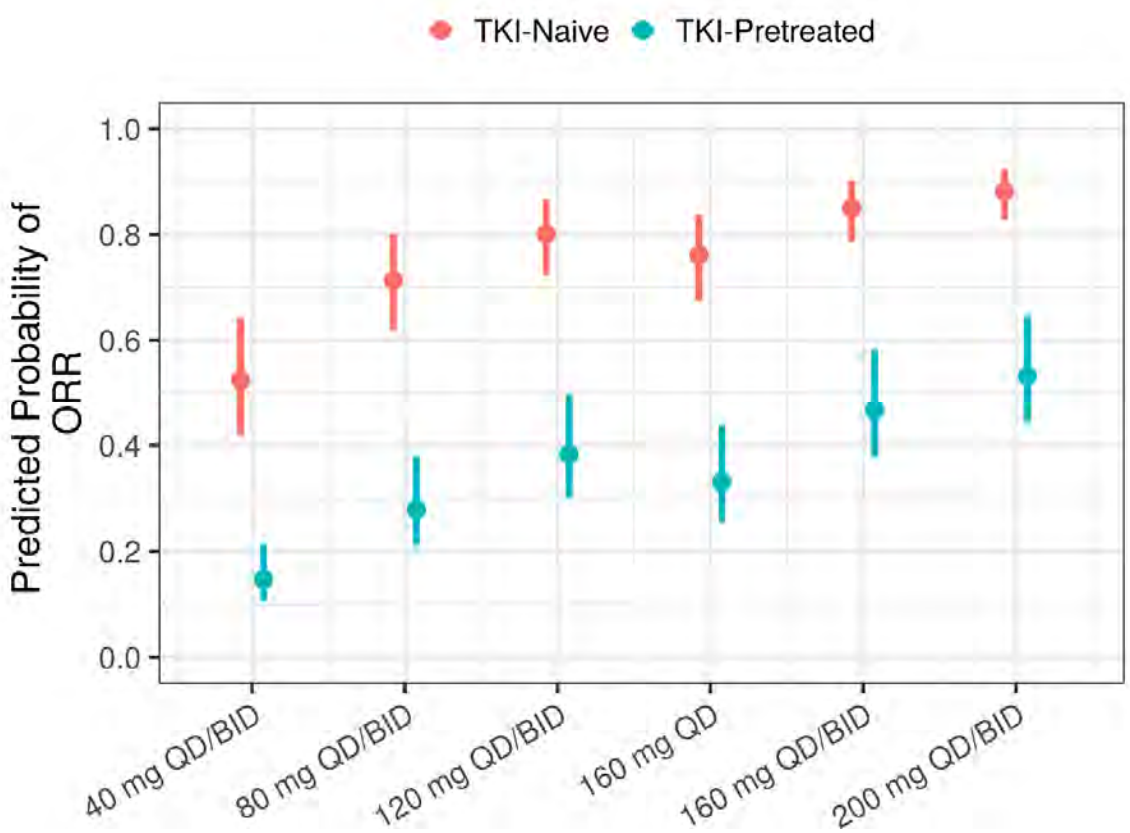


Source: Report ER 2023 Figure 5.1.1.1-2
Abbreviations: C_{avg56} = time-averaged concentration over the first 56 days; CI = confidence interval; N = number of subjects; PS = performance status; Repo = repotrectinib; TKI = tyrosine kinase inhibitor.
Note: Continuous covariate effects (95% CI) at the 5th/95th percentiles of the covariate are represented by horizontal width of boxes (horizontal lines). Open/shaded width of boxes represents the range of covariate effects from the reference to the 5th/95th percentile of the covariate.
Note: Reference subject: Subject with median value of C_{avg56}, age, body weight, baseline tumor size, male, Caucasian/others, PS = 0, and TKI-naive.

Analysis-Directory: /global/pkms/data/CA/127/ros1-ntrk-submission/prd/er-efficacy/final/
Program Source: Analysis-Directory/R/scripts/2-model-dev-app-orr-cavgc.Rmd

フルモデルを用いて異なる用法・用量での OR 達成確率を予測した。OR 達成確率は用量増加に伴い増加した（Figure 3.7.1.1-2）。160 mg QD/BID の用法・用量は 160 mg QD の用法・用量と比べ OR 達成確率の予測値が高かった。160 mg QD/BID 投与では、TKI 未治療の患者における OR 達成確率の予測値は、TKI 既治療の患者よりも約 2 倍高かった。

Figure 3.7.1.1-2: **ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者における用法・用量別の OR 達成確率の予測値（90% PI）**



Source: Report ER 2023 Figure 5.1.1.4-1
Abbreviations: BID = twice daily; NSCLC = non-small cell lung cancer; ORR = objective response rate; PI = prediction interval; QD = once daily; QD/BID = QD for the first 14 days then BID; ROS1 = receptor tyrosine kinase encoded by the ROS1 gene; TKI = tyrosine kinase inhibitor.

Analysis-Directory: /global/pkms/data/CA/127/ros1-ntrk-submission/prd/er-efficacy/final/
Program Source: Analysis-Directory/R/scripts/2-model-dev-app-orr-cavgc.Rmd

3.7.1.2 無増悪生存期間（PFS）

TKI 未治療の患者の 23 例（約 32.4%）及び TKI 既治療の患者の 33 例（約 58.9%）が疾患進行又は死亡した。Repotrectinib の曝露量と PFS との関係をセミパラメトリック CPH モデルにより記述し、共変量が E-R 関係に及ぼす影響を評価した。フルモデルのパラメータ推定値を Table 3.7.1.2-1 に、共変量の影響を Figure 3.7.1.2-1 に示す。PFS に対する有意な共変量は、C_{avgc}、ベースライン時の腫瘍サイズ、性別及び TKI 前治療歴であった（95% CI に 1 を含まなかった）。疾患の進行又は死亡のリスクは、C_{avgc} が高い患者、ベースライン時の腫瘍サイズが小さい患者、女性患者（男性との比較）、及び TKI 未治療の患者（TKI 既治療の患者との比較）で有意に低かった。その他の共変量は、有意な予測因子ではなかった。

Table 3.7.1.2-1: ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者における無増悪生存期間の曝露－反応パラメータ推定値（フルモデル）

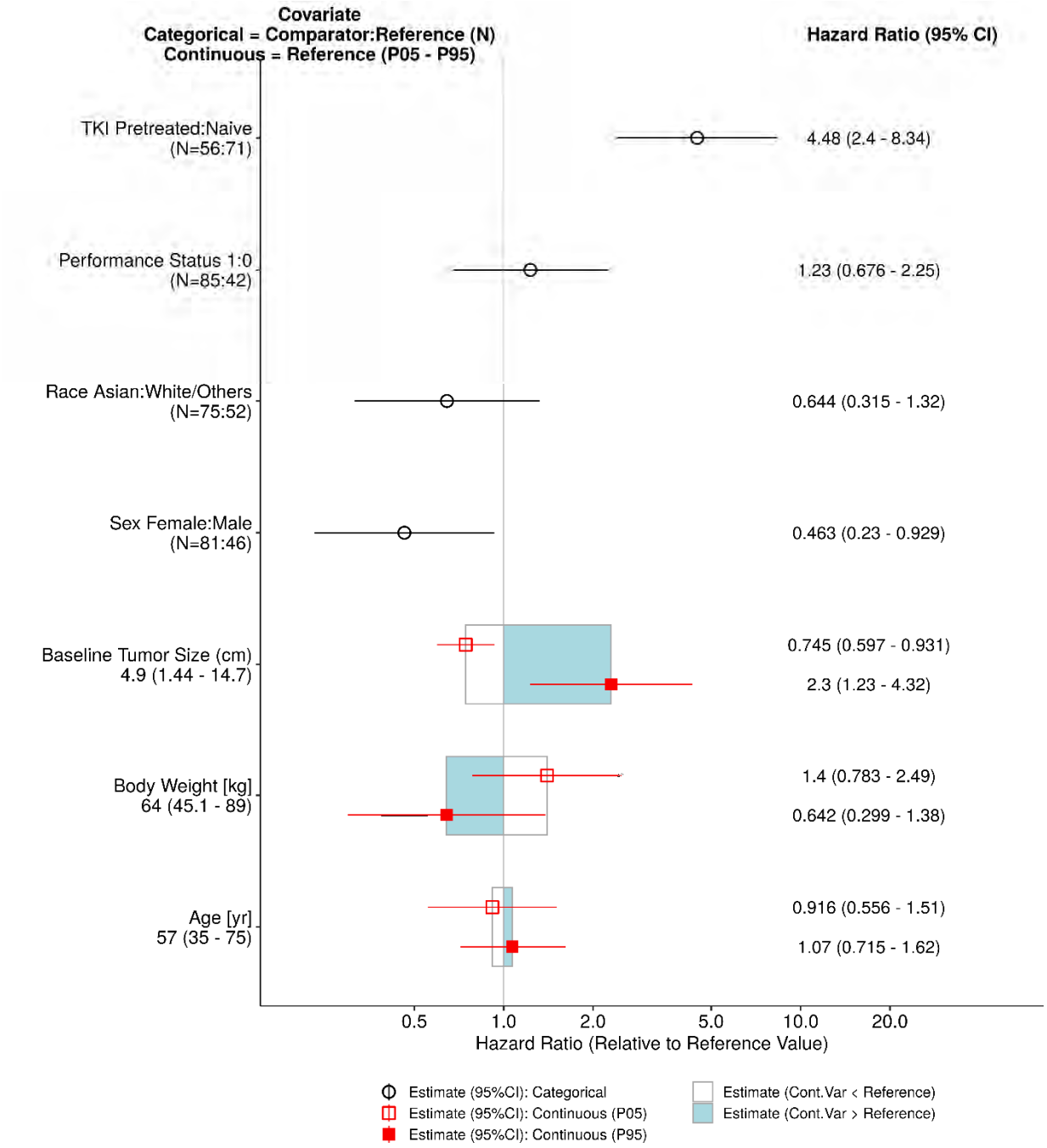
Predictor[a]	Estimate	Standard Error	RSE%[b]	Hazard Ratio[c] (95% CI)
Repo Log C_{avgc} [ng/mL]	-0.9438	0.4524	47.93	0.3892 (0.1603, 0.9445)
Age [yr]	0.003978	0.01158	291	1.004 (0.9815, 1.027)
Body Weight [kg]	-0.01772	0.01561	88.09	0.9824 (0.9528, 1.013)
Baseline Tumor Size [cm]	0.08498	0.0328	38.6	1.089 (1.021, 1.161)
Sex [Female: Male]	-0.7708	0.3555	46.12	0.4626 (0.2305, 0.9286)
Race [Asian:Caucasian/Others]	-0.4399	0.3655	83.09	0.6441 (0.3146, 1.319)
Performance Status [1:0]	0.2098	0.307	146.4	1.233 (0.6757, 2.251)
TKI pretreatment [TKI-pretreated:TKI-naive]	1.499	0.3176	21.19	4.476 (2.402, 8.342)

Source: Report ER 2023 Table 5.2.1.1-1
Abbreviations: C_{avg} = average plasma drug concentration; C_{avg56} = average concentration over the first 56 days; C_{avgc} = time varying cumulative half-daily C_{avg} from Day 1 to the event or censor; CI = confidence interval; NSCLC = non-small cell lung cancer; Repo = repotrectinib; ROS1 = receptor tyrosine kinase encoded by the ROS1 gene; RSE = relative standard error; SE = standard error; TKI = tyrosine kinase inhibitor.

[a] Continuous predictors are indicated by [unit], and categorical predictors by [comparator:reference].
[b] RSE: Relative Standard Error = (100* SE/|Estimate|).
[c] Increase in hazard ratio for every unit increase in continuous predictor variables [for repotrectinib exposure, the odds ratio is for every unit increase in Log(C_{avg56})]; for categorical variables, it represents the hazard ratio of the comparator group to reference group.

Analysis-Directory: /global/pkms/data/CA/127/ros1-ntrk-submission/prd/er-efficacy/final/
Program Source: Analysis-Directory/R/scripts/2-model-dev-app-pfs-cavgc.Rmd

Figure 3.7.1.2-1: **ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者における無増悪生存期間の曝露－反応モデルに対する共変量の影響の推定値（フルモデル）**

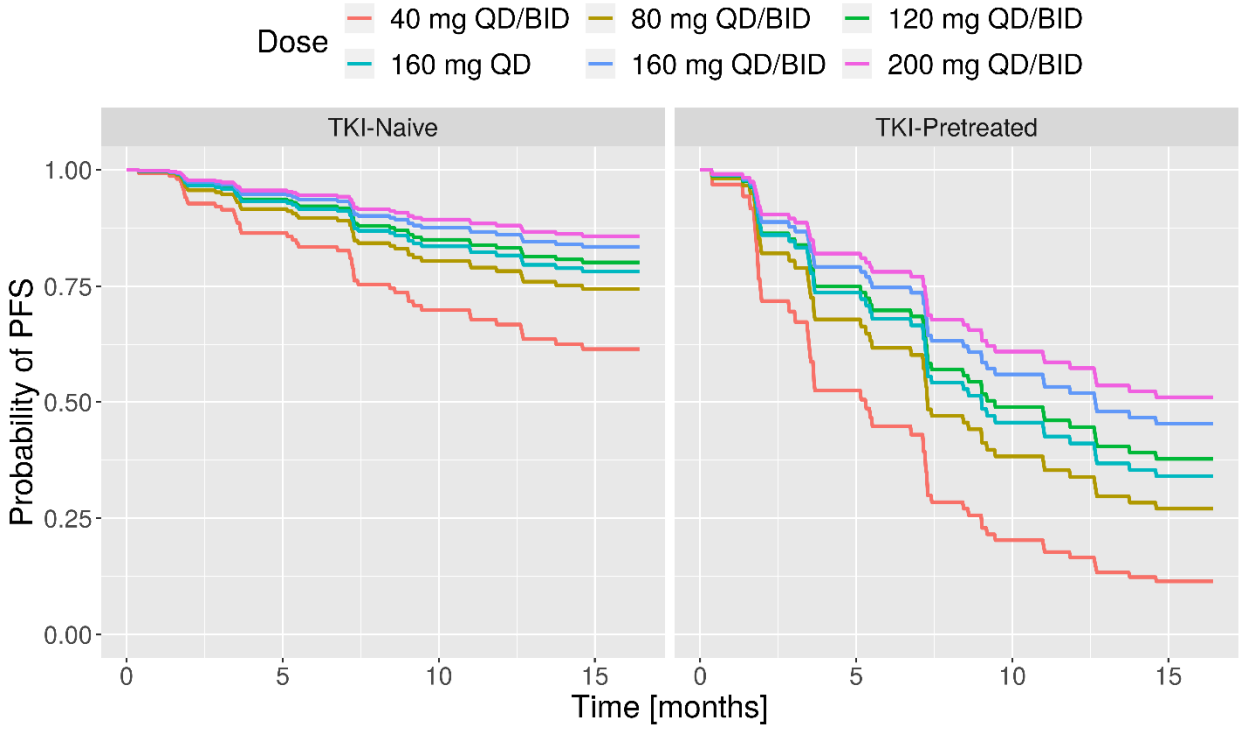


Source: Report ER 2023 Figure 5.2.1.1-2
Abbreviations: C_{avg} = average plasma drug concentration; C_{avgc} = time varying cumulative half-daily C_{avg} from Day 1 to the event or censor; CI = confidence interval; N = number of subjects; PS = performance status; TKI = tyrosine kinase inhibitor.
Note: Continuous covariate effects (95% CI) at the 5th/95th percentiles of the covariate are represented by horizontal width of boxes (horizontal lines). Open/shaded width of boxes represents the range of covariate effects from the reference to the 5th/95th percentile of the covariate.

Note: Reference subject: Subject with median value of C_{avgc}, age, body weight, baseline tumor size, male, Caucasian/others, PS = 0, and TKI-naive.
Analysis-Directory: /global/pkms/data/CA/127/ros1-ntrk-submission/prd/er-efficacy/final/
Program Source: Analysis-Directory/R/scripts/2-model-dev-app-pfs-cavgc.Rmd

フルモデルを用いて異なる用法・用量での PFS の累積確率を予測した。PFS は用量増加に伴い延長した（Figure 3.7.1.2-2）。160 mg QD/BID の用法・用量は、160 mg QD の用法・用量と比較して PFS が延長する傾向にあった。

Figure 3.7.1.2-2: **TKI 前治療歴の有無別及び Repotrectinib の用法・用量別の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者における無増悪生存期間の確率の予測値（中央値）**



Source: Report ER 2023 Figure 5.2.1.4-1
Abbreviations: BID = twice daily; NSCLC = non-small cell lung cancer; QD = once daily; QD/BID = QD for the first 14 days then BID; ROS1 = receptor tyrosine kinase encoded by the ROS1 gene; TKI = tyrosine kinase inhibitor.
Analysis-Directory: /global/pkms/data/CA/127/ros1-ntrk-submission/prd/er-efficacy/final/
Program Source: Analysis-Directory/R/scripts/2-model-dev-app-pfs-cavgc.Rmd

3.7.1.3 曝露－有効性解析の結論

有効性の E-R モデルにより、ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 成人患者における Repotrectinib の曝露量と OR 及び PFS との関係が良好に記述された。ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者では、Repotrectinib 曝露量が高い患者で OR の達成確率が有意に高く、PFS も有意に長かった。OR の達成確率は、TKI

既治療の患者の方が TKI 未治療の患者よりも有意に低かった。PFS は、ベースライン時の腫瘍サイズが小さい患者及び女性患者（男性との比較）で有意に長かった。PFSは、TKI既治療の患者の方がTKI 未治療の患者よりも有意に短かった。有効性（ORR 及び PFS）は 160 mg QD/BID でプラトーに達すると考えられる。160 mg QD/BID 投与は、160 mg QD 投与よりもおおむね良好な有効性を示した。

3.7.2 安全性

安全性の E-R 解析には、TRIDENT-1 試験の ROS1、NTRK1～3 又は ALK 融合遺伝子陽性の進行固形癌患者のうち、Repotrectinib の曝露量（C_{avgc}）の推定値が得られた 502 例のデータを含めた（データカットオフ日：2022 年 12 月 19 日）。

臨床的に注目すべき有害事象［Grade 2 以上の浮動性めまい、Grade 2 以上の貧血、Grade 3 以上の TEAE、Grade 2 以上の NEAE（呼吸困難、味覚異常、錯感覚及び運動失調を含む）の初回発現までの期間、及び DRDI］について、E-R 解析を実施した。有害事象の初回発現までの期間は、Repotrectinib の初回投与日から有害事象の発現日までの期間と定義した。C_{avg} は PPK モデル II から推定された個々の EBE 及び投与歴に基づき推定された累積 AUC を実際の投与間隔で除して算出した。C_{avgc} は、各患者のイベント又は打切り日までの実際の投与歴に適用して算出した。

また、フルモデルには、共変量効果としてベースライン時の人口統計学的変数（性別、年齢、体重、人種）、ベースライン時の疾患特性［PS、がん腫、遺伝子変異（ALK、NTRK 及び ROS1）］、前治療歴（TKI 未治療又は TKI 既治療）を含めた（Report ER 2023）。

Repotrectinib の曝露量と安全性評価項目との関係をセミパラメトリック CPH モデルにより記述し、共変量が E-R 関係に及ぼす影響を評価した。

3.7.2.1 Grade 2 以上の浮動性めまい

Grade 2 以上の浮動性めまいが報告された患者は 84 例（16.7%）であった。Grade 2 以上の浮動性めまいのフルモデルのパラメータ推定値を Table 3.7.2.1-1 に、共変量の影響を Figure 3.7.2.1-1 に示す。Repotrectinib の曝露量が Grade 2 以上の浮動性めまいの発現リスクに及ぼす影響の推定値の 95% CI に 1 が含まれなかったことから、他の共変量の潜在的な影響を考慮した Repotrectinib 曝露量の増加に伴うハザードの増加は統計学的に有意であることが示された。これは、Repotrectinib の曝露量が高いほど、Grade 2 以上の浮動性めまいのリスクが高いことを示唆している。Grade 2 以上の浮動性めまいの累積発現確率の予測値は、高齢になるほど高かった（年齢の中央値に対する 5 パーセンタイルは HR 0.301 であるのに対し、年齢の中央値に対する 95 パーセンタイルは HR 2.59）。その他の共変量は、有意な予測因子ではなかった。

Table 3.7.2.1-1: **Grade 2 以上の浮動性めまいの曝露－反応パラメータ推定値（フルモデル）**

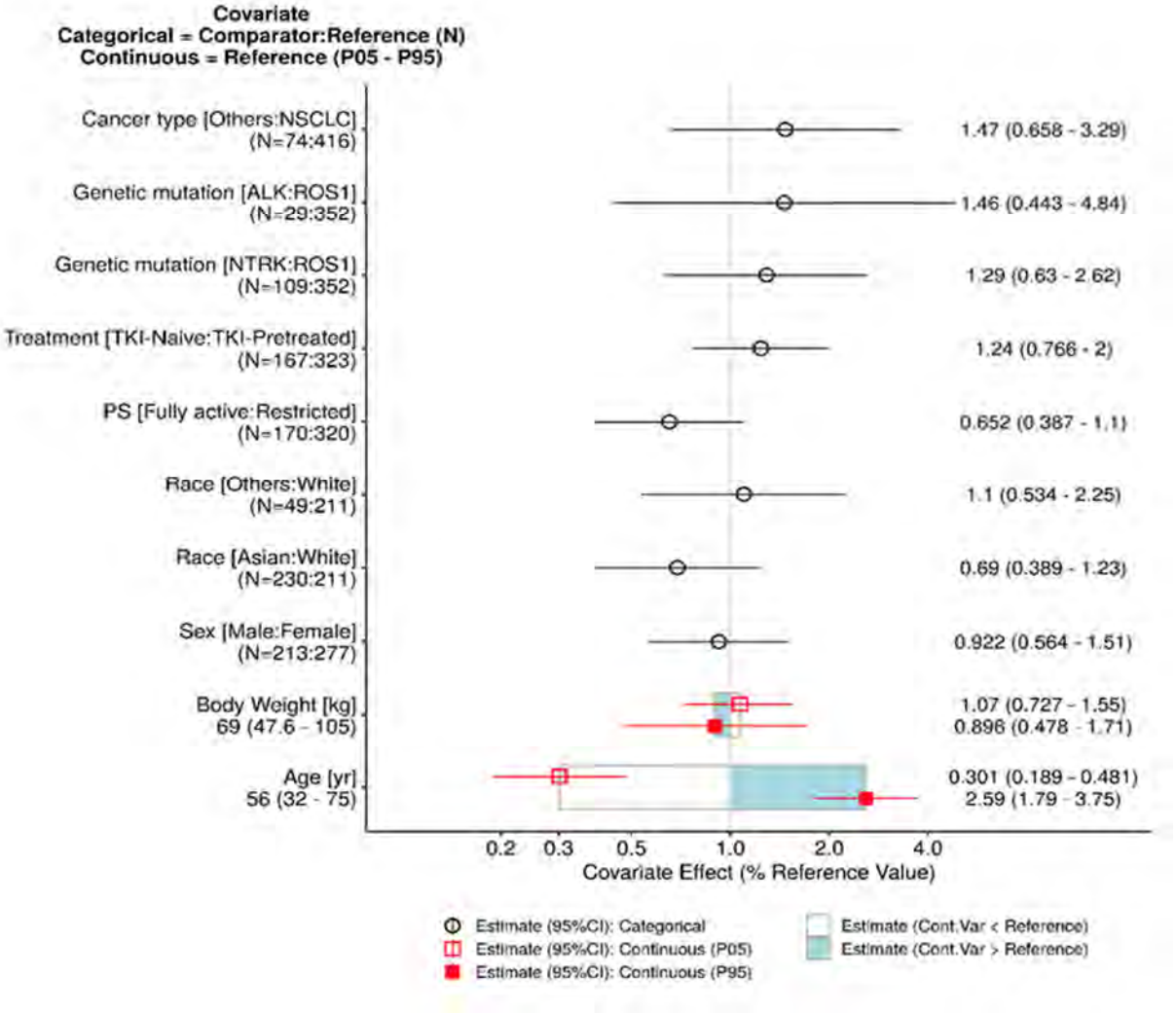
Predictor[a]	Estimate	Standard Error	RSE%[b]	Hazard Ratio Coefficient[c] (95% CI)
Repo cumulative half- daily C_{avg} [ng/mL]	0.002152	0.000499	23.17	1.002 (1.001, 1.003)
Age [yr]	0.05004	0.01002	20.02	1.051 (1.031, 1.072)
Body Weight [kg]	-0.00305	0.008907	292.3	0.997 (0.9797, 1.015)
Sex [Male:Female]	-0.08083	0.2505	309.9	0.9223 (0.5645, 1.507)
Race [Asian:White]	-0.3705	0.2925	78.95	0.6904 (0.3891, 1.225)
Race [Others:White]	0.09189	0.367	399.3	1.096 (0.534, 2.25)
Performance Status [0:1]	-0.4272	0.2658	62.22	0.6523 (0.3874, 1.098)
TKI-pretreatment [TKI-Naive:TKI pretreated]	0.2136	0.2451	114.7	1.238 (0.7658, 2.002)
Genetic mutation [NTRK:ROS1]	0.2511	0.3635	144.7	1.285 (0.6305, 2.621)
Genetic mutation [ALK:ROS1]	0.3809	0.6098	160.1	1.464 (0.443, 4.836)
Tumor type [Others:NSCLC]	0.3859	0.4107	106.4	1.471 (0.6577, 3.29)

Source: Report ER 2023 Table 5.3.1.1-1
Abbreviations: ALK = anaplastic lymphoma kinase; C_{avg} = average plasma drug concentration; CI = confidence interval; NSCLC = non-small cell lung cancer; NTRK = neurotrophic receptor kinase genes encoding trk kinase family; Repo = repotrectinib; ROS1 = receptor tyrosine kinase encoded by the ROS1 gene; RSE = relative standard error; SE = standard error; TKI = tyrosine kinase inhibitor.

[a] Continuous predictors are indicated by [unit], and categorical predictors by [comparator:reference].
[b] RSE: Relative Standard Error = (100* SE/|Estimate|).
[c] Increase in hazard for every unit increase in continuous predictor variables; for categorical variables, it represents the hazard ratio of the comparator group to reference group.

Analysis-Directory: /global/pkms/data/CA/127/ros1-ntrk-submission/prd/er-safety/final/
Program Source: Analysis-Directory/R/scripts/2.1-dizziness-model-dev-CAVGC.Rmd

Figure 3.7.2.1-1: **Grade 2 以上の浮動性めまいの曝露－反応モデルに対する共変量の影響の推定値（フルモデル）**



Source: Report ER 2023 Figure 5.3.1.1-1
Abbreviations: ALK = anaplastic lymphoma kinase; CI = confidence interval; N = number of subjects; NSCLC = non-small cell lung cancer; NTRK = neurotrophic receptor kinase genes encoding trk kinase family; PS = performance status; ROS1 = receptor tyrosine kinase encoded by the ROS1 gene; TKI = tyrosine kinase inhibitor.
Note 1: Continuous covariate effects (95% CI) at the 5th/95th percentiles of the covariate are represented by horizontal width of boxes (horizontal lines). Open/shaded width of boxes represents the range of covariate effects from the median to the 5th/95th percentile of the covariate.
Note 2: Reference subject: Caucasian female who had median value of body weight = 69 kg, age = 56 yr, performance status = 1, NSCLC and ROS1 mutation.
Analysis-Directory: /global/pkms/data/CA/127/ros1-ntrk-submission/prd/er-safety/final/
Program Source: Analysis-Directory/R/scripts/2.1-dizziness-model-dev-CAVGC.Rmd

CPH フルモデルを用いて異なる用法・用量での Grade 2 以上の浮動性めまいの累積発現確率を予測した。モデルにより予測した成人患者 502 例の Grade 2 以上の浮動性めまいの累積発現確率の中央値を Table 3.7.2.1-2 に示す。Grade 2 以上の浮動性めまいの累積発現確率は用量増加に伴い増加したが、160 mg QD と 160 mg QD/BID での累積発現確率は同程度であり、90% PI は重複することが示された。

Table 3.7.2.1-2: モデルを用いて予測した Repotrectinib の用法・用量別の特定時点における Grade 2 以上の浮動性めまいの累積発現確率の中央値（90% PI）

Time	40 mg QD/BID	80 mg QD/BID	120 mg QD/BID	160 mg QD/BID	160 mg QD	200 mg QD/BID
15 days	0.034 (0.0094, 0.12)	0.040 (0.011, 0.15)	0.048 (0.013, 0.18)	0.056 (0.015, 0.22)	0.056 (0.015, 0.22)	0.066 (0.017, 0.29)
6 months	0.089 (0.025, 0.29)	0.10 (0.03, 0.35)	0.12 (0.034, 0.41)	0.14 (0.038, 0.48)	0.13 (0.035, 0.43)	0.16 (0.043, 0.54)
1 year	0.092 (0.026, 0.30)	0.11 (0.031, 0.36)	0.13 (0.035, 0.42)	0.15 (0.04, 0.49)	0.13 (0.036, 0.44)	0.17 (0.045, 0.55)

Source: Report ER 2023 Table 5.3.1.3-2
Abbreviations: BID = twice daily; PI = prediction interval; QD = once daily; QD/BID = QD for the first 14 days then BID.
Analysis-Directory: /global/pkms/data/CA/127/ros1-ntrk-submission/prd/er-safety/final/
Program Source: Analysis-Directory/R/scripts/3-model-application-CAVGC.Rmd

3.7.2.2 Grade 2 以上の貧血

Grade 2 以上の貧血が報告された患者は 137 例（27.3%）であった。Grade 2 以上の貧血のフルモデルのパラメータ推定値を Table 3.7.2.2-1 に、共変量の影響を Figure 3.7.2.2-1 に示す。Repotrectinib の曝露量が Grade 2 以上の貧血の発現リスクに及ぼす影響の推定値の 95% CI には 1 が含まれることから、Repotrectinib 曝露量の増加に伴うハザードの増加は統計学的に有意ではなく、Repotrectinib の曝露量と Grade 2 以上の貧血の発現リスクには関連がないことが示唆された。Grade 2 以上の貧血の累積発現確率の予測値は、PS = 0 の患者では PS = 1 の患者より 48%低く（HR 0.523; 95% CI 0.332, 0.823）、体重が重いほど低かった（体重の中央値に対する体重の 5 パーセンタイルでは HR 1.74 であるのに対し、体重の中央値に対する体重の 95 パーセンタイルでは HR 0.395）。その他の共変量は有意な予測因子ではなかった。

Table 3.7.2.2-1: Grade 2 以上の貧血の曝露－反応パラメータ推定値（フルモデル）

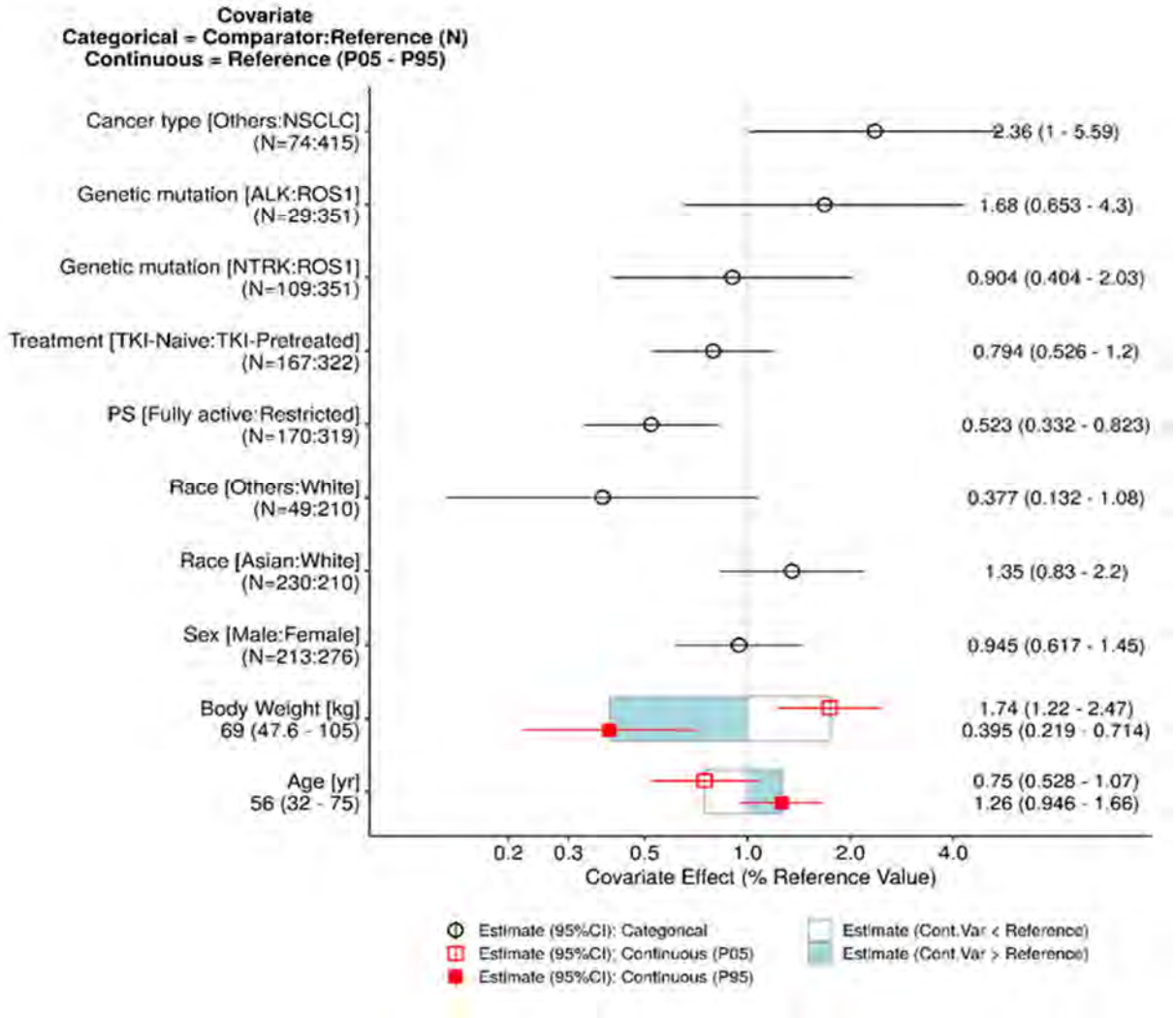
Predictor[a]	Estimate	Standard Error	RSE%[b]	Hazard Ratio Coefficient[c] (95% CI)
Repo cumulative half- daily C_{avg} [ng/mL]	0.000653	0.000571	87.47	1.001 (0.9995, 1.002)
Age [yr]	0.01198	0.007569	63.19	1.012 (0.9971, 1.027)
Body Weight [kg]	-0.02578	0.008393	32.56	0.9746 (0.9587, 0.9907)
Sex [Male: Female]	-0.05612	0.2179	388.2	0.9454 (0.6169, 1.449)
Race [Asian:White]	0.2999	0.2483	82.78	1.35 (0.8297, 2.196)
Race [Others:White]	-0.9747	0.5346	54.85	0.3773 (0.1323, 1.076)
Performance Status [0:1]	-0.6483	0.2315	35.71	0.523 (0.3322, 0.8232)
TKI-pretreatment [TKI-Naive:TKI pretreated]	-0.2308	0.2098	90.92	0.7939 (0.5263, 1.198)
Genetic mutation [NTRK:ROS1]	-0.1005	0.4117	409.8	0.9044 (0.4036, 2.027)
Genetic mutation [ALK:ROS1]	0.5169	0.4811	93.08	1.677 (0.6531, 4.305)
Tumor type [Others: NSCLC]	0.86	0.4389	51.04	2.363 (0.9997, 5.586)

Source: Report ER 2023 Table 5.3.2.1-1
Abbreviations: ALK = anaplastic lymphoma kinase; C_{avg} = average plasma drug concentration; CI = confidence interval; NSCLC = non-small cell lung cancer; NTRK = neurotrophic receptor kinase genes encoding trk kinase family; Repo = repotrectinib; ROS1 = receptor tyrosine kinase encoded by the ROS1 gene; RSE = relative standard error; SE = standard error; TKI = tyrosine kinase inhibitor.

[a] Continuous predictors are indicated by [unit], and categorical predictors by [comparator:reference].
[b] RSE: Relative Standard Error = (100* SE/|Estimate|).
[c] Increase in hazard for every unit increase in continuous predictor variables; for categorical variables, it represents the hazard ratio of the comparator group to reference group.

Analysis-Directory: /global/pkms/data/CA/127/ros1-ntrk-submission/prd/er-safety/final/
Program Source: Analysis-Directory/R/scripts/2.2-anemia-model-dev-CAVGC.Rmd

Figure 3.7.2.2-1: **Grade 2 以上の貧血の曝露－反応モデルに対する共変量の影響の推定値（フルモデル）**



Source: Report ER 2023 Figure 5.3.2.1-1
Abbreviations: ALK = anaplastic lymphoma kinase; CI = confidence interval; N = number of subjects; NSCLC = non-small cell lung cancer; NTRK = neurotrophic receptor kinase genes encoding trk kinase family; PS = performance status; ROS1 = receptor tyrosine kinase encoded by the ROS1 gene; TKI = tyrosine kinase inhibitor.
Note 1: Continuous covariate effects (95% CI) at the 5th/95th percentiles of the covariate are represented by horizontal width of boxes (horizontal lines). Open/shaded width of boxes represents the range of covariate effects from the median to the 5th/95th percentile of the covariate.
Note 2: Reference subject: Caucasian female who had median value of body weight = 69 kg, age = 56 yr, performance status = 1, NSCLC and ROS1 mutation.
Analysis-Directory: /global/pkms/data/CA/127/ros1-ntrk-submission/prd/er-safety/final/
Program Source: Analysis-Directory/R/scripts/2.2-anemia-model-dev-CAVGC.Rmd

CPH フルモデルを用いて異なる用法・用量での Grade 2 以上の貧血の累積発現確率を予測した。モデルにより予測した成人患者 502 例の Grade 2 以上の貧血の累積発現確率の中央値を Table 3.7.2.2-2 に示す。Grade 2 以上の貧血の累積発現確率は用量によらず同程度であることが示された。

Table 3.7.2.2-2: モデルを用いて予測した Repotrectinib の用法・用量別の特定時点における Grade 2 以上の貧血の累積発現確率の中央値（90% PI）

Time	40 mg QD/BID	80 mg QD/BID	120 mg QD/BID	160 mg QD/BID	160 mg QD	200 mg QD/BID
15 days	0.023 (0.0045, 0.065)	0.025 (0.0047, 0.067)	0.026 (0.0049, 0.072)	0.027 (0.0052, 0.074)	0.027 (0.0052, 0.074)	0.028 (0.0054, 0.081)
6 months	0.23 (0.05, 0.53)	0.25 (0.051, 0.56)	0.26 (0.054, 0.57)	0.27 (0.058, 0.61)	0.26 (0.054, 0.57)	0.28 (0.059, 0.63)
1 year	0.25 (0.054, 0.56)	0.27 (0.056, 0.59)	0.28 (0.059, 0.6)	0.29 (0.063, 0.64)	0.28 (0.058, 0.6)	0.3 (0.065, 0.66)

Source: Report ER 2023 Table 5.3.2.3-1
Abbreviations: BID = twice daily; PI = prediction interval; QD = once daily; QD/BID = QD for the first 14 days then BID.
Analysis-Directory: /global/pkms/data/CA/127/ros1-ntrk-submission/prd/er-safety/final/
Program Source: Analysis-Directory/R/scripts/3-model-application-CAVGC.Rmd

3.7.2.3 Grade 3 以上の試験治療下に発現した有害事象（TEAE）

Grade 3 以上の TEAE が報告された患者は 260 例（51.8%）であった。Grade 3 以上の TEAE のフルモデルのパラメータ推定値を Table 3.7.2.3-1 に、共変量の影響を Figure 3.7.2.3-1 に示す。Repotrectinib の曝露量が Grade 3 以上の TEAE の発現リスクに及ぼす影響の推定値の 95% CI には 1 が含まれることから、曝露量の増加に伴うハザードの増加は統計学的に有意ではなく、Repotrectinib の曝露量と Grade 3 以上の TEAE の発現リスクには関連がないことが示唆された。Grade 3 以上の TEAE の累積発現確率の予測値は、PS = 0 の患者では PS = 1 の患者より 43%低く（HR 0.568; 95% CI 0.423, 0.762）、アジア人では白人より 33%低く（HR 0.671; 95% CI 0.48, 0.939）、男性患者では女性患者より 34%高かった（HR 1.34; 95% CI 1.01, 1.78）。その他の共変量は有意な予測因子ではなかった。

Table 3.7.2.3-1: Grade 3 以上の TEAE の曝露－反応パラメータ推定値（フルモデル）

Predictor[a]	Estimate	Standard Error	RSE%[b]	Hazard Ratio Coefficient[c] (95% CI)
Repo cumulative half- daily C_{avg} [ng/mL]	0.0001849	0.0005115	276.6	1 (0.9992, 1.001)
Age [yr]	0.009629	0.005455	56.65	1.01 (0.9989, 1.021)
Body Weight [kg]	0.006839	0.004668	68.25	1.007 (0.9977, 1.016)
Sex [Male:Female]	0.293	0.1462	49.89	1.34 (1.007, 1.785)
Race [Asian:White]	-0.3985	0.171	42.92	0.6713 (0.4801, 0.9387)
Race [Others:White]	-0.2611	0.2379	91.14	0.7702 (0.4831, 1.228)
Performance Status [0:1]	-0.5658	0.1502	26.54	0.5679 (0.4231, 0.7623)
TKI-pretreatment [TKI-Naive:TKI pretreated]	0.08432	0.1471	174.4	1.088 (0.8155, 1.451)
Genetic mutation [NTRK:ROS1]	0.1689	0.2357	139.6	1.184 (0.7459, 1.879)
Genetic mutation [ALK:ROS1]	0.4193	0.2922	69.7	1.521 (0.8577, 2.697)
Tumor type [Others:NSCLC]	-0.01987	0.2645	1331	0.9803 (0.5837, 1.646)

Source: Report ER 2023 Table 5.3.3.1-1

Abbreviations: ALK = anaplastic lymphoma kinase; C_{avg} = average plasma drug concentration; CI = confidence interval; NSCLC = non-small cell lung cancer; NTRK = neurotrophic receptor kinase genes encoding trk kinase family; Repo = repotrectinib; ROS1 = receptor tyrosine kinase encoded by the ROS1 gene; RSE = relative standard error; SE = standard error; TEAE = treatment-emergent adverse event; TKI = tyrosine kinase inhibitor.

[a] Continuous predictors are indicated by [unit], and categorical predictors by [comparator:reference].

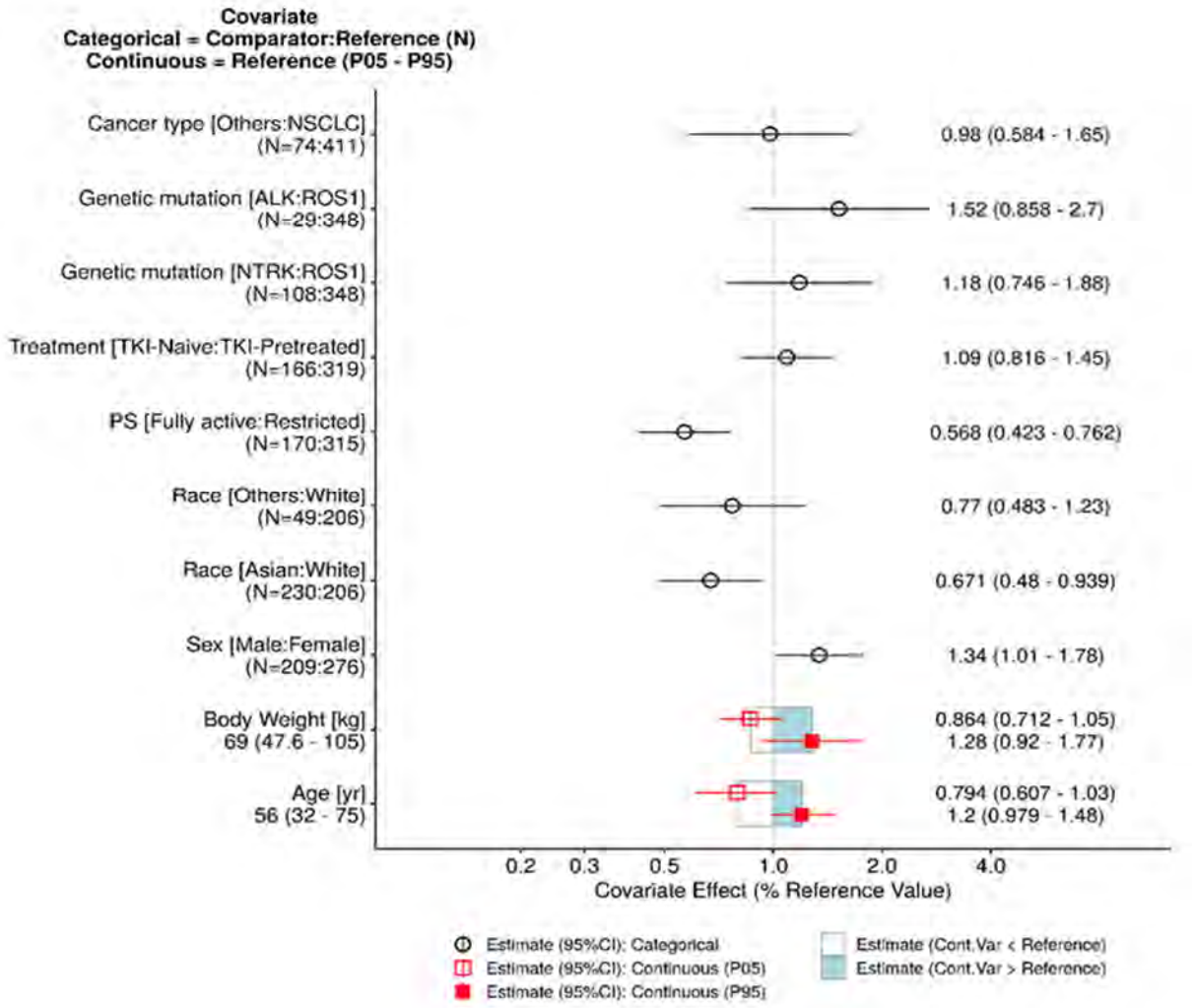
[b] RSE: Relative Standard Error = (100* SE/|Estimate|).

[c] Increase in hazard for every unit increase in continuous predictor variables; for categorical variables, it represents the hazard ratio of the comparator group to reference group.

Analysis-Directory: /global/pkms/data/CA/127/ros1-ntrk-submission/prd/er-safety/final/

Program Source: Analysis-Directory/R/scripts/2.3-TEAE-model-dev-CAVGC.Rmd

Figure 3.7.2.3-1: **Grade 3 以上の TEAE の曝露－反応モデルに対する共変量の影響の推定値（フルモデル）**



Source: Report ER 2023 Figure 5.3.3.1-1
Abbreviations: ALK = anaplastic lymphoma kinase; CI = confidence interval; N = number of subjects; NSCLC = non-small cell lung cancer; NTRK = neurotrophic receptor kinase genes encoding trk kinase family; PS = performance status; ROS1 = receptor tyrosine kinase encoded by the ROS1 gene; TEAE = treatment-emergent adverse event; TKI = tyrosine kinase inhibitor.
Note 1: Continuous covariate effects (95% CI) at the 5th/95th percentiles of the covariate are represented by horizontal width of boxes (horizontal lines). Open/shaded width of boxes represents the range of covariate effects from the median to the 5th/95th percentile of the covariate.
Note 2: Reference subject: Caucasian female who had median value of body weight = 69 kg, age = 56 yr, performance status = 1, NSCLC and ROS1 mutation.
Analysis-Directory: /global/pkms/data/CA/127/ros1-ntrk-submission/prd/er-safety/final/
Program Source: Analysis-Directory/R/scripts/2.3-teae-model-dev-CAVGC.Rmd

CPH フルモデルを用いて異なる用法・用量での Grade 3 以上の TEAE の累積発現確率を予測した。モデルにより予測した成人患者 502 例の Grade 3 以上の TEAE の累積発現確率の中央値を Table 3.7.2.3-2 に示す。Grade 3 以上の TEAE の累積発現確率は用量によらず同程度であることが示された。

Table 3.7.2.3-2: モデルを用いて予測した Repotrectinib の用法・用量別の特定時点における Grade 3 以上の TEAE の累積発現確率の中央値（90% PI）

Time	40 mg QD/BID	80 mg QD/BID	120 mg QD/BID	160 mg QD/BID	160 mg QD	200 mg QD/BID
15 days	0.09 (0.047, 0.19)	0.091 (0.048, 0.19)	0.092 (0.048, 0.20)	0.093 (0.049, 0.20)	0.093 (0.049, 0.20)	0.094 (0.05, 0.20)
6 months	0.47 (0.28, 0.76)	0.47 (0.28, 0.77)	0.48 (0.28, 0.77)	0.48 (0.29, 0.78)	0.48 (0.28, 0.77)	0.49 (0.29, 0.78)
1 year	0.57 (0.35, 0.85)	0.57 (0.35, 0.85)	0.58 (0.36, 0.86)	0.58 (0.36, 0.86)	0.58 (0.36, 0.86)	0.59 (0.36, 0.86)

Source: Report ER 2023 Table 5.3.3.3-1
Abbreviations: BID = twice daily; PI = prediction interval; QD = once daily; QD/BID = QD for the first 14 days then BID; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Analysis-Directory: /global/pkms/data/CA/127/ros1-ntrk-submission/prd/er-safety/final/
Program Source: Analysis-Directory/R/scripts/3-model-application-CAVGC.Rmd

3.7.2.4 Grade 2 以上の神経学的有害事象（NEAE）

Grade 2 以上の NEAE が報告された患者は 139 例（27.7%）であった。Grade 2 以上の NEAE のフルモデルのパラメータ推定値を Table 3.7.2.4-1 に、共変量の影響を Figure 3.7.2.4-1 に示す。Repotrectinib の曝露量が Grade 2 以上の NEAE の発現リスクに及ぼす影響の推定値の 95% CI には 1 が含まれることから、曝露量の増加に伴うハザードの増加は統計学的に有意ではなく、Repotrectinib の曝露量と Grade 2 以上の NEAE の発現リスクには関連がないことが示唆された。Grade 2 以上の NEAE の累積発現確率の予測値は、高齢になるほど高く（年齢の中央値に対する年齢の 5 パーセンタイルの HR は 0.65 であるのに対し、年齢の中央値に対する年齢の 95 パーセンタイルの HR は 1.41）、体重が重いほど高かった（体重の中央値に対する体重の 5 パーセンタイルの HR は 0.695 であるのに対し、体重の中央値に対する体重の 95 パーセンタイルの HR は 1.84）。その他の共変量は有意な予測因子ではなかった。

Table 3.7.2.4-1: Grade 2 以上の神経学的有害事象の曝露－反応パラメータ推定値（フルモデル）

Predictor[a]	Estimate	Standard Error	RSE%[b]	Hazard Ratio Coefficient[c] (95% CI)
Repo cumulative half- daily C_{avg} [ng/mL]	0.001365	0.0005416	39.66	1.001 (1, 1.002)
Age [yr]	0.01792	0.007513	41.92	1.018 (1.003, 1.033)
Body Weight [kg]	0.01691	0.005752	34.02	1.017 (1.006, 1.029)
Sex [Male:Female]	0.01725	0.2001	1160	1.017 (0.6874, 1.506)
Race [Asian:White]	-0.3813	0.2398	62.9	0.683 (0.4268, 1.093)
Race [Others:White]	0.3105	0.2898	93.33	1.364 (0.773, 2.407)
Performance Status [0:1]	-0.246	0.2019	82.08	0.7819 (0.5263, 1.162)
TKI-pretreatment [TKI-Naive:TKI pretreated]	0.1844	0.202	109.6	1.202 (0.8093, 1.787)
Genetic mutation [NTRK:ROS1]	-0.001632	0.3234	19820	0.9984 (0.5297, 1.882)
Genetic mutation [ALK:ROS1]	0.7282	0.3749	51.48	2.071 (0.9934, 4.319)
Tumor type [Others:NSCLC]	-0.01283	0.3694	2880	0.9873 (0.4786, 2.037)

Source: Report ER 2023 Table 5.3.4.1-1

Abbreviations: ALK = anaplastic lymphoma kinase; C_{avg} = average plasma drug concentration; CI = confidence interval; NSCLC = non-small cell lung cancer; NTRK = neurotrophic receptor kinase genes encoding trk kinase family; Repo = repotrectinib; ROS1 = receptor tyrosine kinase encoded by the ROS1 gene; RSE = relative standard error; SE = standard error; TKI = tyrosine kinase inhibitor.

[a] Continuous predictors are indicated by [unit], and categorical predictors by [comparator:reference].

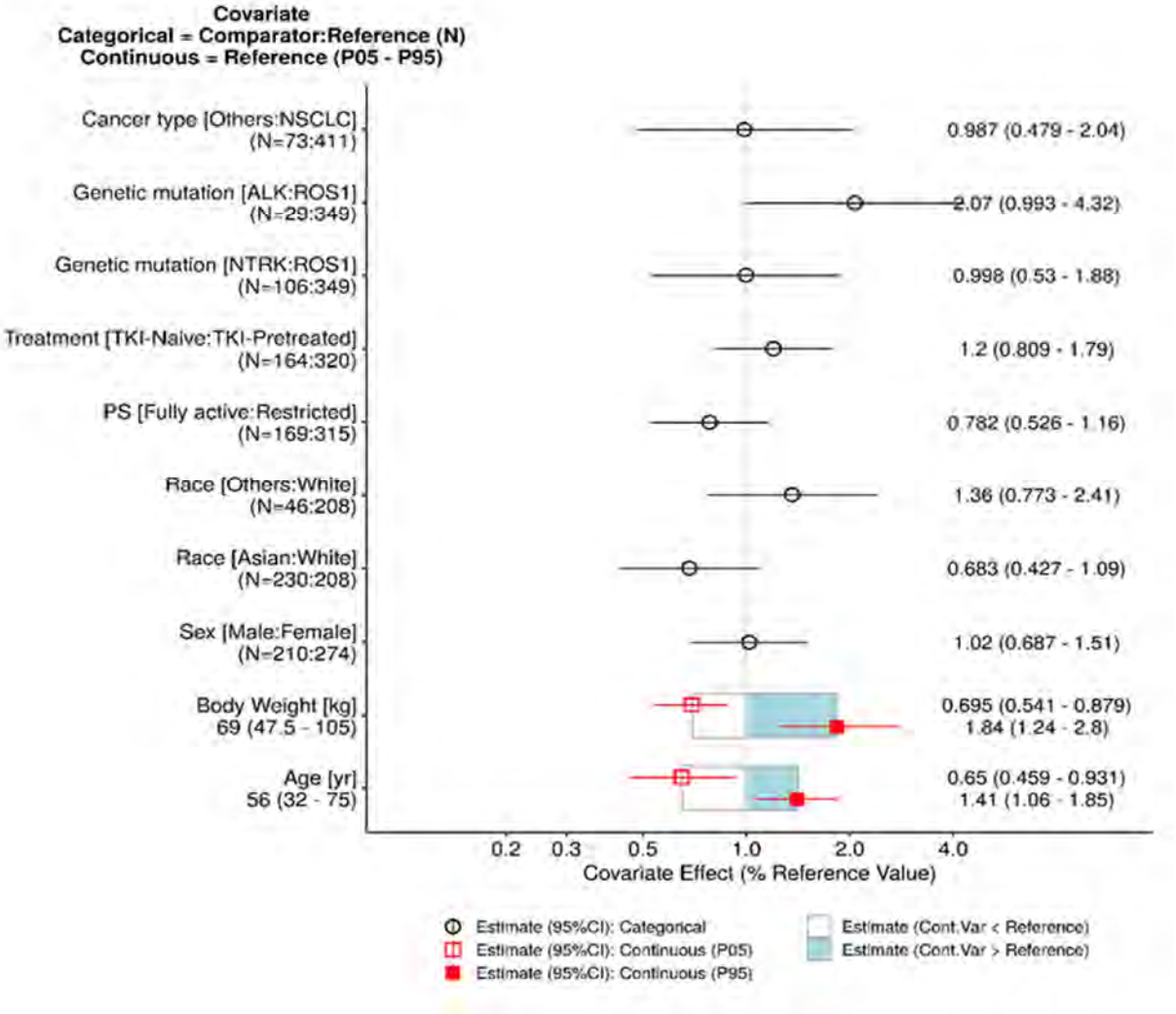
[b] RSE: Relative Standard Error = (100* SE/|Estimate|).

[c] Increase in hazard for every unit increase in continuous predictor variables; for categorical variables, it represents the hazard ratio of the comparator group to reference group.

Analysis-Directory: /global/pkms/data/CA/127/ros1-ntrk-submission/prd/er-safety/final/

Program Source: Analysis-Directory/R/scripts/2.4-neae-model-dev-CAVGC.Rmd

Figure 3.7.2.4-1: **Grade 2 以上の神経学的有害事象の曝露－反応モデルに対する共変量の影響の推定値（フルモデル）**



Source: Report ER 2023 Figure 5.3.4.1-1
Abbreviations: ALK = anaplastic lymphoma kinase; CI = confidence interval; N = number of subjects; NSCLC = non-small cell lung cancer; NTRK = neurotrophic receptor kinase genes encoding trk kinase family; PS = performance status; ROS1 = receptor tyrosine kinase encoded by the ROS1 gene; TKI = tyrosine kinase inhibitor.
Note 1: Continuous covariate effects (95% CI) at the 5th/95th percentiles of the covariate are represented by horizontal width of boxes (horizontal lines). Open/shaded width of boxes represents the range of covariate effects from the median to the 5th/95th percentile of the covariate.
Note 2: Reference subject: Caucasian female who had median value of body weight = 69 kg, age = 56 yr, performance status = 1, NSCLC and ROS1 mutation.
Analysis-Directory: /global/pkms/data/CA/127/ros1-ntrk-submission/prd/er-safety/final/
Program Source: Analysis-Directory/R/scripts/2.4-neae-model-dev-CAVGC.Rmd

CPH フルモデルを用いて異なる用法・用量での Grade 2 以上の NEAE の累積発現確率を予測した。モデルにより予測した成人患者 502 例の Grade 2 以上の NEAE の累積発現確率の中央値を Table 3.7.2.4-2 に示す。Grade 2 以上の NEAE の累積発現確率は用量増加に伴い増加したが、160 mg QD と 160 mg QD/BID での累積発現確率は同程度であり、90% PI は重複することが示された。

Table 3.7.2.4-2: モデルを用いて予測した Repotrectinib の用法・用量別の特定時点における Grade 2 以上の神経学的有害事象の累積発現確率の中央値（90% PI）

Time	40 mg QD/BID	80 mg QD/BID	120 mg QD/BID	160 mg QD/BID	160 mg QD	200 mg QD/BID
15 days	0.042 (0.02, 0.10)	0.049 (0.023, 0.11)	0.055 (0.026, 0.13)	0.061 (0.029, 0.14)	0.061 (0.029, 0.14)	0.068 (0.031, 0.15)
6 months	0.18 (0.091, 0.40)	0.21 (0.1, 0.43)	0.23 (0.11, 0.46)	0.25 (0.12, 0.50)	0.23 (0.11, 0.47)	0.27 (0.13, 0.55)
1 year	0.23 (0.12, 0.49)	0.26 (0.13, 0.53)	0.29 (0.15, 0.56)	0.32 (0.16, 0.6)	0.29 (0.15, 0.56)	0.34 (0.17, 0.66)

Source: Report ER 2023 Table 5.3.4.3-1
Abbreviations: BID = twice daily; PI = prediction interval; QD = once daily; QD/BID = QD for the first 14 days then BID.
Analysis-Directory: /global/pkms/data/CA/127/ros1-ntrk-submission/prd/er-safety/final/
Program Source: Analysis-Directory/R/scripts/3-model-application-CAVGC.Rmd

3.7.2.5 有害事象による用量減量又は投与中断までの期間

DRDI が報告された患者は 265 例（52.8%）であった。DRDI のフルモデルのパラメータ推定値を Table 3.7.2.5-1 に、共変量の影響を Figure 3.7.2.5-1 に示す。Repotrectinib の曝露量が DRDI の発現リスクに及ぼす影響の推定値の 95% CI に 1 が含まれなかったことから、他の共変量の潜在的な影響を考慮した Repotrectinib 曝露量の増加に伴うハザードの増加は統計学的に有意であることが示された。これは、Repotrectinib の曝露量が高いほど、DRDI のリスクが高いことを示唆している。DRDI の累積発現確率の予測値は高齢になるほど高く（年齢の中央値に対する年齢の 5 パーセンタイルの HR が 0.535 に対して、年齢の中央値に対する年齢の 95 パーセンタイルの HR が 1.64）、体重が重いほど高く（体重の中央値に対する体重の 5 パーセンタイルの HR が 0.729 に対して体重の中央値に対する体重の 95 パーセンタイルの HR が 1.71）、NTRK 融合遺伝子陽性患者では ROS1 融合遺伝子陽性患者より 63%高かった（HR 1.63; 95% CI 1.09, 2.45）。その他の共変量は有意な予測因子ではなかった。

Table 3.7.2.5-1: 有害事象による用量減量又は投与中断の曝露－反応パラメータ推定値（フルモデル）

Predictor[a]	Estimate	Standard Error	RSE%[b]	Hazard Ratio Coefficient[c] (95% CI)
Repo cumulative half- daily C_{avg} [ng/mL]	0.001885	0.0003352	17.78	1.002 (1.001, 1.003)
Age [yr]	0.02607	0.005492	21.06	1.026 (1.015, 1.038)
Body Weight [kg]	0.01492	0.004665	31.26	1.015 (1.006, 1.024)
Sex [Male:Female]	0.001662	0.1415	8514	1.002 (0.7591, 1.322)
Race [Asian:White]	-0.03529	0.1713	485.5	0.9653 (0.69, 1.35)
Race [Others:White]	0.4214	0.2147	50.94	1.524 (1.001, 2.321)
Performance Status [0:1]	-0.1976	0.1462	73.98	0.8207 (0.6163, 1.093)
TKI-pretreatment [TKI-Naive:TKI pretreated]	0.2508	0.1393	55.52	1.285 (0.9781, 1.688)
Genetic mutation [NTRK:ROS1]	0.4899	0.2065	42.16	1.632 (1.089, 2.447)
Genetic mutation [ALK:ROS1]	-0.1444	0.3939	272.7	0.8655 (0.4, 1.873)
Tumor type [Others:NSCLC]	-0.4777	0.2528	52.91	0.6202 (0.3779, 1.018)

Source: Report ER 2023 Table 5.3.5.1-1

Abbreviations: ALK = anaplastic lymphoma kinase; C_{avg} = average plasma drug concentration; CI = confidence interval; NSCLC = non-small cell lung cancer; NTRK = neurotrophic receptor kinase genes encoding trk kinase family; Repo = repotrectinib; ROS1 = receptor tyrosine kinase encoded by the ROS1 gene; RSE = relative standard error; SE = standard error; TKI = tyrosine kinase inhibitor.

[a] Continuous predictors are indicated by [unit], and categorical predictors by [comparator:reference].

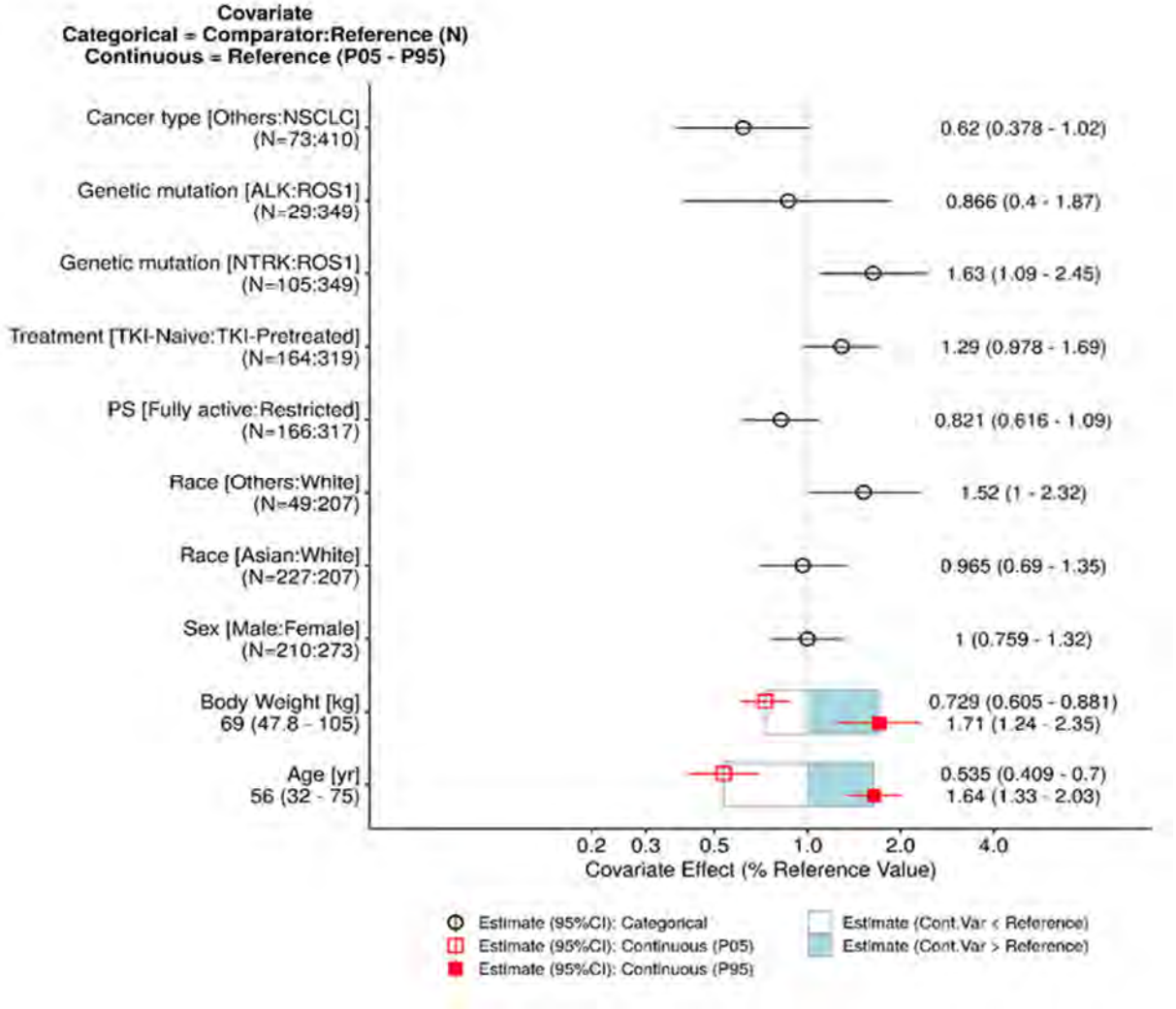
[b] RSE: Relative Standard Error = (100* SE/|Estimate|).

[c] Increase in hazard for every unit increase in continuous predictor variables; for categorical variables, it represents the hazard ratio of the comparator group to reference group.

Analysis-Directory: /global/pkms/data/CA/127/ros1-ntrk-submission/prd/er-safety/final/

Program Source: Analysis-Directory/R/scripts/2.5-drdi-model-dev-CAVGC.Rmd

Figure 3.7.2.5-1: 有害事象による用量減量又は投与中断の曝露－反応モデルに対する共変量の影響の推定値（フルモデル）



Source: Report ER 2023 Figure 5.3.5.1-1
Abbreviations: ALK = anaplastic lymphoma kinase; CI = confidence interval; N = number of subjects; NSCLC = non-small cell lung cancer; NTRK = neurotrophic receptor kinase genes encoding trk kinase family; PS = performance status; ROS1 = receptor tyrosine kinase encoded by the ROS1 gene; TKI = tyrosine kinase inhibitor.
Note 1: Continuous covariate effects (95% CI) at the 5th/95th percentiles of the covariate are represented by horizontal width of boxes (horizontal lines). Open/shaded width of boxes represents the range of covariate effects from the median to the 5th/95th percentile of the covariate.
Note 2: Reference subject: white female who had median value of body weight = 69 kg, age = 56 yr, performance status = 1, NSCLC and ROS1 mutation.
Analysis-Directory: /global/pkms/data/CA/127/ros1-ntrk-submission/prd/er-safety/final/
Program Source: Analysis-Directory/R/scripts/2.5-drdi-model-dev-CAVGC.Rmd

CPH フルモデルを用いて異なる用法・用量での DRDI の累積発現確率を予測した。モデルにより予測した成人患者 502 例の DRDI の累積発現確率の中央値を Table 3.7.2.5-2 に示す。DRDI の累積発現確率は用量増加に伴い増加したが、160 mg QD と 160 mg QD/BID での累積発現確率は同程度で、90% PI は重複することが示された。

Table 3.7.2.5-2: **モデルを用いて予測した Repotrectinib の用法・用量別の特定時点における有害事象による用量減量又は投与中断の累積発現確率の中央値（90% PI）**

Time	40 mg QD/BID	80 mg QD/BID	120 mg QD/BID	160 mg QD/BID	160 mg QD	200 mg QD/BID
15 days	0.076 (0.035, 0.17)	0.088 (0.042, 0.20)	0.1 (0.047, 0.24)	0.12 (0.052, 0.27)	0.12 (0.052, 0.27)	0.14 (0.057, 0.32)
6 months	0.39 (0.20, 0.69)	0.43 (0.23, 0.76)	0.48 (0.25, 0.82)	0.54 (0.28, 0.88)	0.49 (0.26, 0.82)	0.58 (0.30, 0.91)
1 year	0.47 (0.25, 0.79)	0.52 (0.29, 0.85)	0.58 (0.31, 0.89)	0.63 (0.34, 0.93)	0.58 (0.31, 0.89)	0.68 (0.37, 0.96)

Source: Report ER 2023 Table 5.3.5.3-1
Abbreviations: BID = twice daily; PI = prediction interval; QD = once daily; QD/BID = QD for the first 14 days then BID.

Analysis-Directory: /global/pkms/data/CA/127/ros1-ntrk-submission/prd/er-safety/final/
Program Source: Analysis-Directory/R/scripts/3-model-application-CAVGC.Rmd

3.7.2.6 安全性の曝露－反応解析の結論

安全性の E-R モデルにより、ROS1、NTRK1～3 又は ALK 融合遺伝子陽性の進行固形癌患者における Repotrectinib の曝露量と安全性事象（Grade 2 以上の浮動性めまい、Grade 2 以上の貧血、Grade 3 以上の TEAE、Grade 2 以上の NEAE 及び DRDI）の初回発現までの時間との関係が良好に記述された。Repotrectinib の曝露量が高い患者では、Grade 2 以上の浮動性めまい及び DRDI のリスクが有意に高かった。

高齢は Grade 2 以上の浮動性めまいのリスク増加と関連していた。PS = 0 の患者は PS = 1 の患者よりも Grade 2 以上の貧血のリスクが 48%低く、低体重は Grade 2 以上の貧血のリスク増加と関連していた。Grade 3 以上の TEAE のリスクは、PS = 0 の患者では PS = 1 の患者よりも 43%低く、アジア人では白人と比較して 33%低く、男性患者では女性患者よりもリスクが 34%高かった。高齢及び高体重は、Grade 2 以上の NEAE のリスク増加と関連性が認められた。高齢及び高体重は、DRDI のリスク増加と関連性が認められた。NTRK 融合遺伝子陽性患者では ROS1 融合遺伝子陽性患者よりも DRDI のリスクが 63%高かった。

Grade 2 以上の浮動性めまい、Grade 2 以上の NEAE 及び DRDI の累積発現確率の予測値（中央値）は高用量を投与したときほど高い傾向があったが、160 mg QD 及び 160 mg QD/BID での累積発現確率は同程度であり、90% PI は重複することが示された。

3.8 用量選択及びその根拠

Repotrectinib の推奨用法・用量は、「通常、成人には Repotrectinib として 1 回 160 mg を 1 日 1 回 14 日間経口投与する。その後、1 回 160 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

Repotrectinib の安全性及び忍容性は、最初に 40～240 mg の QD 投与及び 160～200 mg の BID 投与について、TRIDENT-1 試験第 1 相パートで評価した。TRIDENT-1 試験第 1c 相では、160 mg を 7 日間 QD 投与し、その後 160 mg を BID 投与へと増量する用法・用量を評価し、適切な有効性と許容可能な安全性プロファイルが示された。中枢神経系に関連する有害事象の大多数が最初の 14 日以内に発現していることから、160 mg を 14 日間 QD 投与し、忍容性がある場合には、Day 15 で BID に漸増できるように RP2D を設定した。3.5.4.2 項で述べたとおり、Repotrectinib は反復投与により PK が変化し、Day 15 における定常状態での曝露量は単回投与の曝露量の約 1/2 であった。このため、BID 投与への増量は、QD 投与での CYP3A4 の自己誘導による時間依存的な曝露量の低下を補うために有用である可能性がある。

RP2D での Repotrectinib は、TRIDENT-1 試験第 2 相パートにおいて、TKI 未治療の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に対し明らかな臨床反応、及び TKI 既治療の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に対し臨床的に意味のある有効性を示し（M2.7.3、3 項）、安全性、忍容性も良好であった（M2.7.4、2.1 項）。

160 mg QD/BID の推奨臨床用量を裏付けるため、40 mg QD/BID、80 mg QD/BID、120 mg QD/BID、160 mg QD/BID、160 mg QD、200 mg QD/BID の用法・用量を用いて PPK 及び E-R モデルシミュレーションを実施した（3.7 項）。

推奨臨床用量である 160 mg QD/BID では、安全性及び有効性の E-R 解析により、ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者のベネフィット・リスクプロファイルが最適化されたことが示され、予測される有効性のベネフィットを維持しながら安全性事象を管理するための用法・用量として 120 mg QD/BID 及び 80 mg QD/BID の用量減量の妥当性が裏付けられた。

用量の増加に伴い、有効性（ORR 及び PFS）が改善し、有害事象（Grade 2 以上の浮動性めまい、Grade 2 以上の NEAE 及び DRDI）のリスクが増加することが予測された。有効性は 160 mg QD/BID でプラトーに達すると考えられ、160 mg QD と比較して OR 及び PFS の確率が比較的高く、有害事象のリスクは管理可能である。160 mg QD と比較して、160 mg QD/BID の用法・用量は有効性の改善を示すと予測されたが（例えば、TKI 未治療の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者及び TKI 既治療

のROS1融合遺伝子陽性NSCLC患者のOR達成確率は、それぞれ85.0%対76.1%及び46.6%対33.1%）、有害事象の増加はわずかであった（例：Grade 2 以上の浮動性めまい 15%対 13%）。

曝露－有効性のフルモデルを用い、食事条件別の OR の達成確率を予測した。OR の達成確率の予測値（中央値）は空腹条件下、食事条件不明、改変空腹条件下、食後条件下の順に低値から高値を示した（全て 160 mg QD/BID を投与）。しかし、OR 達成確率の予測値では異なる食事条件の間で 90% PI に重なりがみられ、数値的な差も相対的に小さかった。

また、曝露－安全性のフルモデルを用いて、様々な食事条件別の Grade 2 以上の浮動性めまいの累積発現確率を予測した。その結果、食後条件下で 160 mg QD/BID を投与したときに Grade 2 以上の浮動性めまいの累積発現確率が最も高くなると予測されたが、全ての食事条件の間で 90% PI に重なりがみられた。その他の有害事象は Grade 2 以上の浮動性めまいと同様であった。

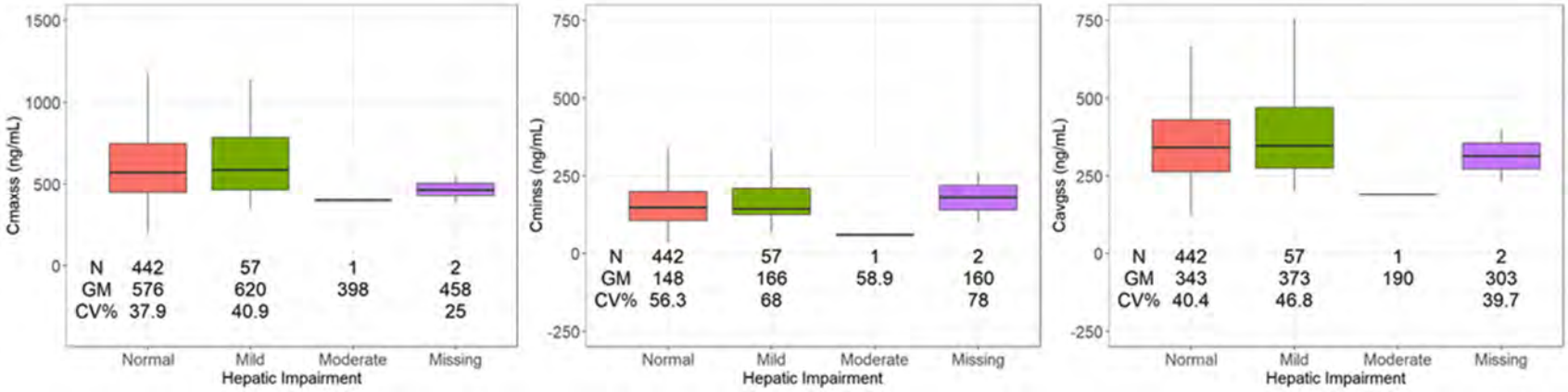
全体として、評価した全ての有効性評価項目及び有害事象の確率のモデル予測値は、異なる食事条件で重なっており、数値的な差も相対的に小さかったことから、Repotrectinib は食事の有無を考慮せずに投与可能である。

4 特別な試験

該当する試験は実施していない。

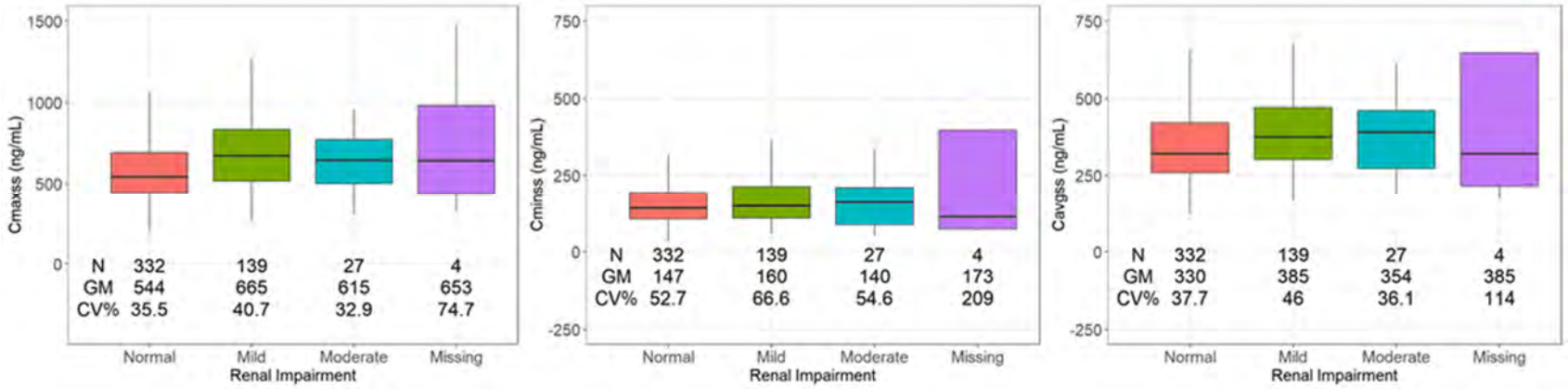
5 付録

Figure 5-1: **Repotrectinib 160 mg を 14 日間 QD 投与、その後 160 mg を BID 投与したときの定常状態における EBE に基づく曝露量（食事条件不明、肝機能障害の程度により層別）（成人固形癌患者）**



Source: /global/pkms/data/CA/127/eu-pip/prd/certara/final/PPK/4 simulation/v1/BMSC-PMX-REPOTRECTINIB-4906-pedsim-modelapplication-v2-24MAY2023.html
Abbreviations: BID = twice daily; C_{avgss} = average plasma concentration at steady state; C_{maxss} = maximum plasma concentration at steady state; C_{minss} = minimum plasma concentration at steady state; CV = coefficient of variation; EBE = empirical bayes estimation; GM = geometric mean; IQR = inter-quartile range; N = number of subjects; QD = once daily.
Note: The boxplots are drawn by a bold middle line (median), lower (Q1) and upper (Q3) hinges (25th and 75th percentiles), and lower (Q1-1.5*IQR) and upper (Q3+1.5*IQR) whiskers. IQR = Q3-Q1.

Figure 5-2: **Repotrectinib 160 mg を 14 日間 QD 投与、その後 160 mg を BID 投与したときの定常状態における EBE に基づく曝露量［食事条件不明、腎機能障害の程度（eGFR に基づく）により層別］（成人固形癌患者）**



Source: /global/pkms/data/CA/127/eu-pip/prd/certara/final/PPK/4 simulation/v1/BMSC-PMX-REPOTRECTINIB-4906-pedsim-modelapplication-v2-24MAY2023.html

Abbreviations: BID = twice daily; C_{avgss} = average plasma concentration at steady state; C_{maxss} = maximum plasma concentration at steady state; C_{minss} = minimum plasma concentration at steady state; CV = coefficient of variation; EBE = empirical bayes estimation; eGFR = estimated glomerular filtration rate; GM = geometric mean; IQR = inter-quartile range; N = number of subjects; QD = once daily.

Note: The boxplots are drawn by a bold middle line (median), lower (Q1) and upper (Q3) hinges (25th and 75th percentiles), and lower (Q1-1.5*IQR) and upper (Q3+1.5*IQR) whiskers. IQR = Q3-Q1.

Table of Contents

用語及び略号一覧 7
1 背景及び概観 9
1.1 試験デザイン 11
1.2 TRIDENT-1 試験第 2 相パートの用法・用量の設定根拠 12
1.3 有効性評価項目 12
1.4 統計解析 13
1.4.1 解析対象集団 13
1.4.2 有効性評価項目の解析 14
1.4.3 被験者数の設定 14
1.4.4 統合解析 15
1.4.5 部分集団解析 15
1.4.6 患者報告アウトカム 16
2 個々の試験結果の要約 17
2.1 被験者の内訳 17
2.2 人口統計学的特性及びベースライン特性 19
2.3 有効性の結果の要約 22
3 全試験を通しての結果の比較と解析 26
3.1 EXP-1（ROS1-TKI 未治療、化学療法歴の有無を問わない） 26
3.1.1 試験対象集団（EXP-1） 26
3.1.2 有効性の結果（EXP-1） 29
3.1.3 部分集団における結果（EXP-1） 33
3.2 EXP-4（ROS1-TKI 既治療：1 種類の ROS1-TKI による前治療歴あり、化学療法歴なし） 33
3.2.1 試験対象集団（EXP-4） 33
3.2.2 有効性の結果（EXP-4） 39
3.2.3 部分集団における結果（EXP-4） 43
3.3 EXP-2（ROS1-TKI 既治療：1 種類の ROS1-TKI による前治療歴及び 1 種類の白金製剤ベースの化学療法による前治療歴あり） 43
3.3.1 試験対象集団（EXP-2） 43
3.3.2 有効性の結果（EXP-2） 44
3.3.3 部分集団における結果（EXP-2） 48
3.4 EXP-3（ROS1-TKI 既治療：2 種類の ROS1-TKI による前治療歴あり、化学療法歴なし） 48
3.4.1 試験対象集団（EXP-3） 48
3.4.2 有効性の結果（EXP-3） 49
3.4.3 部分集団における結果（EXP-3） 53

3.5 耐性変異を有する患者での有効性（ROS1-TKI 既治療：EXP-2、EXP-3 及び EXP-4 の併合） 53
3.6 患者報告アウトカム 54
3.6.1 患者報告アウトカム（EXP-1） 54
3.6.2 患者報告アウトカム（EXP-2、EXP-3 及び EXP-4） 55
3.7 日本人部分集団での有効性 56
3.7.1 日本人被験者 56
3.7.2 日本人被験者での有効性 56
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 56
4.1 臨床試験での用法・用量の設定根拠 56
4.2 本承認申請における推奨用法・用量の設定根拠 57
5 効果の持続、耐薬性 58
6 付録 61
7 参考文献 63

List Of Tables

Table 1-1: 臨床的有効性を評価した臨床試験の一覧 10
Table 1.3-1: 主な有効性評価項目＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）＞ 13
Table 1.4.2-1: 主な有効性の評価項目及び解析手法 ＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）＞ ... 14
Table 1.4.5-1: 有効性の評価に用いた部分集団 16
Table 2.1-1: 第 2 相パートの ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者における被験者の内訳 (Enrolled Analysis Set) 17
Table 2.1-2: 第 2 相パートの ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者における解析対象集団 (Full Analysis Set) 18
Table 2.2-1: 第 2 相パートの ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者における人口統計学的特性 (Full Analysis Set) 19
Table 2.2-2: 第 2 相パートの ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者におけるベースライン特性 (Full Analysis Set) 21
Table 2.3-1: TRIDENT-1 試験（EXP-1～EXP-4）の主な有効性の結果（BICR 評価）、第 2 相パート及び統合解析 (Efficacy Analysis Set) 23
Table 3.1.1.1-1: 第 2 相パート EXP-1 の被験者の内訳 (Efficacy Analysis Set) 26
Table 3.1.1.2-1: 第 2 相パート EXP-1 の人口統計学的特性及びベースライン特性 (Efficacy Analysis Set) 27
Table 3.2.1.1-1: 第 2 相パート EXP-2、EXP-3 及び EXP-4 の被験者の内訳 (Efficacy Analysis Set) 34
Table 3.2.1.2-1: 第 2 相パート EXP-2、EXP-3 及び EXP-4 の人口統計学的特性及びベースライン特性 (Efficacy Analysis Set) 36
Table 5-1: フォローアップ期間 6 ヵ月以上及び 12 ヵ月以上における、主な有効性の結果（BICR 評価）の比較（第 2 相パート EXP-1 及び EXP-4）(Efficacy Analysis Set) 59
Table 6-1: 第 2 相パート EXP-2～EXP-4 における、クリゾチニブによる治療歴のある被験者の主な有効性の結果（BICR 評価） (Efficacy Analysis Set) 61
Table 6-2: 第 2 相パート EXP-2～EXP-4 における、エヌトレクチニブによる治療歴のある被験者の主な有効性の結果（BICR 評価） (Efficacy Analysis Set) 62

List Of Figures

Figure 1.1-1: 試験デザイン＜TRIDENT-1 試験＞ 11

Figure 3.1.2-1: 腫瘍径のベースラインからの最大変化率（BICR 評価）：ROS1-TKI 未治療の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-1、63 例） 30

Figure 3.1.2-2: 標的病変の腫瘍径和のベースラインからの変化率の推移（BICR 評価）：ROS1-TKI 未治療の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-1、63 例） 30

Figure 3.1.2-3: 投与期間の Swimmer Plot：ROS1-TKI 未治療の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-1、63 例） 31

Figure 3.1.2-4: DOR（BICR 評価）の Kaplan-Meier 曲線：ROS1-TKI 未治療の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-1、奏効例 49 例） 31

Figure 3.1.2-5: PFS（BICR 評価）の Kaplan-Meier 曲線：ROS1-TKI 未治療の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-1、63 例） 32

Figure 3.1.2-6: OS の Kaplan-Meier 曲線：ROS1-TKI 未治療の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-1、63 例） 32

Figure 3.2.2-1: 腫瘍径のベースラインからの最大変化率（BICR 評価）：ROS1-TKI 既治療（1 種類の ROS1-TKI による前治療歴あり、化学療法歴なし）の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-4、53 例） 40

Figure 3.2.2-2: 標的病変の腫瘍径和のベースラインからの変化率の推移（BICR 評価）：ROS1-TKI 既治療（1 種類の ROS1-TKI による前治療歴あり、化学療法歴なし）の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-4、53 例） 40

Figure 3.2.2-3: 投与期間の Swimmer Plot：ROS1-TKI 既治療（1 種類の ROS1-TKI による前治療歴あり、化学療法歴なし）の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-4、53 例） 41

Figure 3.2.2-4: DOR（BICR 評価）の Kaplan-Meier 曲線：ROS1-TKI 既治療（1 種類の ROS1-TKI による前治療歴あり、化学療法歴なし）の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-4、奏効例 20 例） 41

Figure 3.2.2-5: PFS（BICR 評価）の Kaplan-Meier 曲線：ROS1-TKI 既治療（1 種類の ROS1-TKI による前治療歴あり、化学療法歴なし）の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-4、53 例） 42

Figure 3.2.2-6: OS の Kaplan-Meier 曲線：ROS1-TKI 既治療（1 種類の ROS1-TKI による前治療歴あり、化学療法歴なし）の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-4、53 例） 42

Figure 3.3.2-1: 腫瘍径のベースラインからの最大変化率（BICR 評価）：ROS1-TKI 既治療（1 種類の ROS1-TKI による前治療歴及び 1 種類の白金製剤ベースの化学療法による前治療歴あり）の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-2、23 例）..... 45

Figure 3.3.2-2: 標的病変の腫瘍径和のベースラインからの変化率の推移（BICR 評価）：ROS1-TKI 既治療（1 種類の ROS1-TKI による前治療歴及び 1 種類の白金製剤ベースの化学療法による前治療歴あり）の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-2、23 例）..... 45

Figure 3.3.2-3: 投与期間の Swimmer Plot：ROS1-TKI 既治療（1 種類の ROS1-TKI による前治療歴及び 1 種類の白金製剤ベースの化学療法による前治療歴あり）の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-2、23 例）..... 46

Figure 3.3.2-4: DOR（BICR 評価）の Kaplan-Meier 曲線：ROS1-TKI 既治療（1 種類の ROS1-TKI による前治療歴及び 1 種類の白金製剤ベースの化学療法による前治療歴あり）の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-2、奏効例 10 例）..... 46

Figure 3.3.2-5: PFS（BICR 評価）の Kaplan-Meier 曲線：ROS1-TKI 既治療（1 種類の ROS1-TKI による前治療歴及び 1 種類の白金製剤ベースの化学療法による前治療歴あり）の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-2、23 例）..47

Figure 3.3.2-6: OS の Kaplan-Meier 曲線：ROS1-TKI 既治療（1 種類の ROS1-TKI による前治療歴及び 1 種類の白金製剤ベースの化学療法による前治療歴あり）の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-2、23 例）..... 47

Figure 3.4.2-1: 腫瘍径のベースラインからの最大変化率（BICR 評価）：ROS1-TKI 既治療（2 種類の ROS1-TKI による前治療歴あり、化学療法歴なし）の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-3、17 例）..... 50

Figure 3.4.2-2: 標的病変の腫瘍径和のベースラインからの変化率の推移（BICR 評価）：ROS1-TKI 既治療（2 種類の ROS1-TKI による前治療歴あり、化学療法歴なし）の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-3、17 例）..... 50

Figure 3.4.2-3: 投与期間の Swimmer Plot：ROS1-TKI 既治療（2 種類の ROS1-TKI による前治療歴あり、化学療法歴なし）の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-3、17 例）..... 51

Figure 3.4.2-4: DOR（BICR 評価）の Kaplan-Meier 曲線：ROS1-TKI 既治療（2 種類の ROS1-TKI による前治療歴あり、化学療法歴なし）の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-3、奏効例 5 例）..... 51

Figure 3.4.2-5: PFS（BICR 評価）の Kaplan-Meier 曲線：ROS1-TKI 既治療（2 種類の ROS1-TKI による前治療歴あり、化学療法歴なし）の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-3、17 例） 52

Figure 3.4.2-6: OS の Kaplan-Meier 曲線：ROS1-TKI 既治療（2 種類の ROS1-TKI による前治療歴あり、化学療法歴なし）の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-3、17 例） 52

Figure 3.5-1: 腫瘍径のベースラインからの最大変化率の Waterfall Plot（BICR 評価）：ROS1-TKI 既治療の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 1 相及び第 2 相パートの EXP-2、EXP-3 及び EXP-4、SFM 17 例） 54

用語及び略号一覧

略号	英語	日本語
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度時間曲線下面積
BICR	Blinded Independent Central Review	盲検下独立中央判定
BID	twice a day	1日2回
BOR	best overall response	最良総合効果
CBR	clinical benefit rate	臨床的有用率
CI	confidence interval	信頼区間
CNS-PFS	intracranial PFS	頭蓋内病変の無増悪生存期間
CR	complete response	完全奏効
CYP	cytochrome p450 enzyme	チトクローム P450 酵素
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DOR	duration of response	奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer	－
E-R	exposure-response	曝露－反応
EXP	expansion cohort	拡大コホート
GHS	global health status	全般的健康状態
IC-ORR	intracranial objective response rate	頭蓋内病変の奏効率
m-RECIST	modified RECIST	－
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NE	not evaluable	評価不能
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
NTRK	neurotrophin receptor kinase	神経栄養因子受容体キナーゼ
ORR	objective response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
PD	progressive disease	疾患進行
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態

略号	英語	日本語
PPK	population pharmacokinetic(s)	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏功
PS	performance status	パフォーマンスステータス
QD	once a day	1 日 1 回
QLQ-C30	Core Quality of Life Questionnaire	－
QLQ-LC13	Lung Cancer Quality of Life Questionnaire	－
QOL	quality of life	生活の質
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定基準
ROS1	receptor tyrosine kinase encoded by the *ROS1* gene	ROS1 遺伝子によりコードされる受容体型チロシンキナーゼ
RP2D	recommended phase 2 dose	第 2 相試験の推奨用量
SD	stable disease	安定
SFM	solvent front mutation	solvent front 変異
TDD	time to definitive deterioration	－
TEAE	treatment-emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象
TFI	time to first improvement	－
TKI	tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害剤
TRK	tropomyosin receptor kinase	トロポミオシン受容体キナーゼ
TTR	time to response	奏効までの期間

1 背景及び概観

Repotrectinib の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC における有効性は、ROS1、NTRK1～3 又は ALK 融合遺伝子陽性の進行固形癌患者を対象とした国際共同第 1/2 相試験（TPX-0005-01 試験、TRIDENT-1 試験）のうち、第 2 相パートの TKI 未治療及び TKI 既治療の ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC を対象とした結果に基づき、主に 2022 年 12 月 19 日カットオフデータを用いて評価した。また Repotrectinib の安全性、忍容性、PK 及び予備的な抗腫瘍効果を評価した第 1 相パートの結果の詳細を【M2.7.6、5.1 項】に示し、第 1 相パート及び第 2 相パートの結果を統合した有効性の補助的な解析結果を本概要に示した。

Repotrectinib の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC における有効性を検討した試験の一覧を Table 1-1 に示す。

Table 1-1:　臨床的有効性を評価した臨床試験の一覧

試験の種類 試験番号 (評価/参考)	対象	試験デザイン	主な有効性評価項目	用法・用量	有効性解析 対象者数
国際共同 第 1/2 相試験 TPX-0005-01 (TRIDENT-1) (評価資料)	12 歳以上、ROS1 又は NTRK1～3 の遺伝子再構成を有する局所進行又は転移性固形癌患者	第 2 相パート： 非盲検、複数コホート	ORR[a]、DOR、CBR、TTR、PFS、OS、IC-ORR、CNS-PFS	160 mg QD/BID[b] 28 日間サイクル	EXP-1: 63 例 EXP-2: 23 例 EXP-3: 17 例 EXP-4: 53 例

データカットオフ日：2022 年 12 月 19 日（5 項では 2022 年 6 月 20 日カットオフデータも使用）

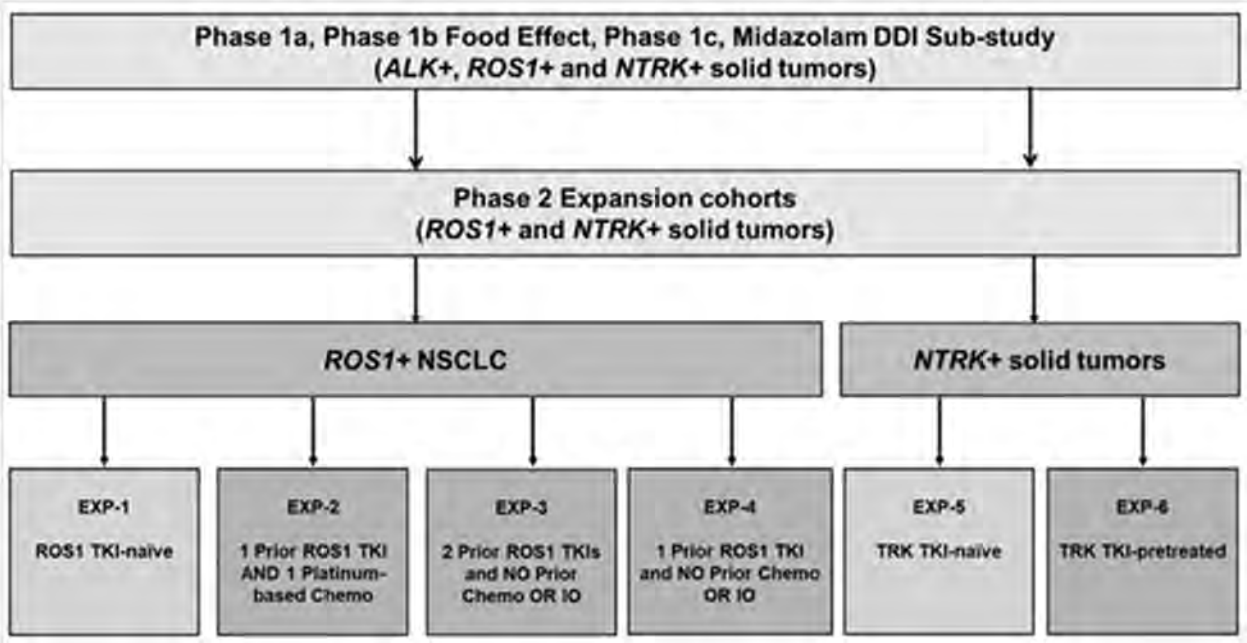
a 主要評価項目

b 最初の 14 日間は 160 mg QD とし、以下の全て（Grade 3 以上の治験薬と関連のある有害事象、管理不能の Grade 2 以上の浮動性めまい、運動失調若しくは錯感覚、又は Grade 3 以上の臨床的に重要な臨床検査値異常）が認められない場合は、160 mg BID への増量を可能とした。

1.1 試験デザイン

TRIDENT-1 試験は、ROS1、NTRK1～3 又は ALK 融合遺伝子陽性の進行固形癌患者を対象とした Repotrectinib 単独投与したときの安全性、PK、PD 及び抗腫瘍効果を検討する、第 1/2 相、非盲検、多施設共同、反復投与試験である。本試験は第 1 相（用量漸増）と第 2 相の 2 つのパートで構成される。本試験の試験デザインの概要を Figure 1.1-1 に示す。

Figure 1.1-1: 試験デザイン＜TRIDENT-1 試験＞



Abbreviations: ALK = anaplastic lymphoma kinase; Chemo = chemotherapy; DDI = drug-drug interaction; EXP = expansion cohort; IO = immunotherapy; NSCLC = non-small cell lung cancer; NTRK = neurotrophin receptor kinase; ROS1 = receptor tyrosine kinase encoded by the *ROS1* gene; TKI = tyrosine kinase inhibitor; TRK = tropomyosin receptor kinase.

第 1 相パートは、空腹条件下での用量漸増パート（第 1a 相）、食事の影響を検討するサブスタディ（第 1b 相）、食後投与下での用量漸増パート（第 1c 相）、及びミダゾラムとの DDI を検討するサブスタディで構成される。第 1 相パートの目的は、ROS1、NTRK1～3 又は ALK 融合遺伝子陽性の進行固形癌の成人患者を対象として、Repotrectinib の DLT、MTD、RP2D、安全性、忍容性、PK 及び予備的な有効性を評価することであった。また、ミダゾラムとの DDI サブスタディでは、RP2D で投与したときの PK 評価可能な患者を対象に CYP3A の誘導に対する Repotrectinib の潜在的影響を評価した。

第 1 相パートで得られた安全性、予備的な有効性及び PK のデータに基づき、Repotrectinib の RP2D を決定した（4.1 項）。

第 2 相パートでは、ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者又は NTRK1～3 融合遺伝子陽性進行固形癌患者を対象に、6 つの拡大コホートにおいて、RP2D で Repotrectinib 単独投与したときの有効性及び安全性プロファイルを評価した。TRIDENT-1 試験の第 2 相パートには、NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌患者（EXP-5 及び EXP-6）も含まれるが、本承認申請には ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者（EXP-1、EXP-2、EXP-3 及び EXP-4）における有効性の結果のみを含めた。

第2相パートの主要目的はRECIST ver. 1.1を用いたBICR評価によるORRを評価することであった。また主な副次目的として以下を評価した：各コホートにおける BICR 評価による DOR、TTR、CBR、PFS、ベースライン時に測定可能な脳転移を有する被験者における IC-ORR 及び CNS-PFS、並びに OS、PK、安全性及び忍容性、患者報告アウトカム（EORTC-QLQ-C30 及び LC-13）を用いた治験薬と関連のある症状及び全般的健康状態。

また本試験では、日本人患者における RP2D での忍容性、安全性及び PK を評価することを目的とした日本人 Lead-in コホートを設定した。日本人 Lead-in コホートには合計 6 例を組み入れることとし、最初に 1 例の被験者を組み入れ、最初の被験者の DLT 観察期間（PK Lead-in 期間の Cycle 0 の Day −3 から Cycle 1 終了まで）の完了後、さらに 5 例の被験者を組み入れて評価した。

1.2 TRIDENT-1 試験第 2 相パートの用法・用量の設定根拠

第 1 相パート（1a～1c）より得られた予備的な結果に基づき、Repotrectinib の RP2D は以下のとおり決定された。詳細は、4.1 項に示す。

- 最初の 14 日間は 160 mg QD 投与し、次の基準を全て満たしている場合は、160 mg BID 投与への増量を可能とした。
  - Grade 3 以上の治験薬と関連のある有害事象が認められない
  - 管理不能の Grade 2 以上の浮動性めまい、運動失調又は錯感覚が認められない
  - Grade 3 以上の臨床的に重要な臨床検査値異常が認められない

いずれのコホートでも BICR 評価で確認された疾患進行、許容できない毒性の発現、又は被験者の同意撤回が発生した場合は投与を中止することとした。

1.3 有効性評価項目

抗腫瘍効果の判定には BICR 評価を用いた。治験担当医師による評価は補助的なものとし、結果の詳細は M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01 に示した。

第 2 相パートの主な有効性評価項目の一覧を Table 1.3-1 に示す。主要評価項目は、RECIST ver. 1.1 を用いた BICR 評価による ORR とした。

Table 1.3-1:　主な有効性評価項目＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）＞

評価項目	定義
主要評価項目	
ORR	RECIST ver. 1.1 に基づく BOR[a] が CR 又は PR と判定された場合を奏効（最初に確認されてから 4 週間以上経過後に画像診断で再度の奏効の確認が必要）と定義し、ORR は奏効が認められた被験者の割合と定義した。
副次評価項目	
DOR	RECIST ver. 1.1 に基づき最初に奏効（CR 又は PR）と判定された日から、最初に PD と判定された日又は死亡日のうち、いずれか早い時点までの期間と定義した。
TTR	Repotrectinib の初回投与日から、RECIST ver. 1.1 に基づき最初に奏効（CR 又は PR）と判定された日までの期間と定義した。
CBR	RECIST ver. 1.1 に基づく BOR[a] が CR、PR 又は SD と判定された被験者の割合と定義した。
PFS	Repotrectinib の初回投与日から、RECIST ver. 1.1 に基づき腫瘍の増悪が最初に記録された日又は死亡日のうち、いずれか早い時点までの期間と定義した。
OS	Repotrectinib の初回投与日から死亡日までの期間と定義した。
IC-ORR	ベースライン時に測定可能な脳転移を有する被験者において、m-RECIST ver. 1.1 に基づき、頭蓋内病変のベースライン時より 30%以上の縮小（CR 又は PR）が認められた被験者の割合と定義した。
CNS-PFS	Repotrectinib の初回投与日から、m-RECIST ver. 1.1 に基づき頭蓋内病変の増悪が最初に記録された日又は死亡日のうち、いずれか早い時点までの期間と定義した。

a BOR は、各抗腫瘍効果の判定のうち最良効果（CR > PR > SD > PD > NE の順）と定義した。SD の判定には Repotrectinib の初回投与後少なくとも 6 週間必要であり、必要な期間を満たさない場合は NE とした。

その他の評価項目として、以下の患者報告アウトカムを評価した。

- EORTC QLQ-C30：30 の質問で構成され、機能ドメイン、症状ドメイン及び全般的健康状態（GHS）/QOL を評価した。
- EORTC QLQ-LC13：13 の質問で構成され、肺癌関連症状を評価した。

1.4　統計解析

1.4.1　解析対象集団

有効性の解析対象集団は、第 2 相パートに組み入れられ Repotrectinib が投与された被験者のうち、2022 年 12 月 19 日データカットオフ時点で十分なフォローアップ期間がある被験者とし、具体的には、20■ 年■ 月■ 日以前に投与を開始し、投与後の最初の腫瘍評価から 12 ヵ月以上経過している

被験者を対象に主な有効性の解析を実施した。また 5 項では、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以前に投与を開始し、投与後の最初の腫瘍評価から 6 ヵ月以上経過している被験者の解析結果（2022 年 6 月 20 日カットオフデータ）と比較し、Repotrectinib の効果の持続性を評価した。

1.4.2 有効性評価項目の解析

TRIDENT-1 試験の第 2 相パートで主な有効性の解析に用いた解析手法を Table 1.4.2-1 に示す。統計手法の詳細は統計解析計画書（M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01、Appendix 16.1.10）に示した。

Table 1.4.2-1: 主な有効性の評価項目及び解析手法 ＜TRIDENT-1 試験（第 2 相パート）＞

評価項目	解析手法
ORR（主要評価項目）	Proportion (95% CI[a])
DOR	Kaplan-Meier method (median and 95% CI[b]), Landmark analysis (proportion with 95% CI[a] and Kaplan-Meier survival probability with 95% CI[b])
TTR	Descriptive statistics
CBR	Proportion (95% CI[a])
PFS	Kaplan-Meier method (median and 95% CI[b]), Landmark analysis (proportion with 95% CI[a] and Kaplan-Meier survival probability with 95% CI[b])
OS	Kaplan-Meier method (median and 95% CI[b]), Landmark analysis (proportion with 95% CI[a] and Kaplan-Meier survival probability with 95% CI[b])
IC-ORR	Proportion (95% CI[a])
CNS-PFS	Kaplan-Meier method (median and 95% CI[b]), Landmark analysis (proportion with 95% CI[a] and Kaplan-Meier survival probability with 95% CI[b])

a Using Clopper-Pearson exact method.
b Using Greenwood variance estimate.

1.4.3 被験者数の設定

第 2 相パートの主要評価項目は BICR 評価による ORR とし、コホートごとに ORR 及び 95% CI を算出することとした。以下に ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を対象とした各コホート（EXP-1～4）の被験者数設定の概要を記載し、詳細は統計解析計画書（M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01、Appendix 16.1.10）に示す。なお、それぞれの患者集団で通常使用される標準治療の ORR の点推定値を参照し、当該患者における登録可能性を考慮して各コホートの目標症例数を設定した。

- EXP-1（ROS1-TKI 未治療、化学療法歴の有無を問わない）
  主要解析のために 55 例の被験者を組み入れる。ORR の 95% CI の下限が 66%を上回った場合、本コホートにおいて Repotrectinib は現在承認されているクリゾチニブよりも優れているとみなす。

- EXP-2（ROS1-TKI 既治療：1 種類の ROS1-TKI による前治療歴及び 1 種類の白金製剤ベースの化学療法による前治療歴あり）
  主要解析のために 60 例の被験者を組み入れる。ORR の 95% CI の下限が 23%を上回った場合、NSCLC 患者に対する二次治療として、Repotrectinib はドセタキセルとラムシルマブの併用（ORR=23%, 95%CI：20、26）を含む現在承認されている治療法よりも優れているとみなす。
- EXP-3（ROS1-TKI 既治療：2 種類の ROS1-TKI による前治療歴あり、化学療法歴なし）
  主要解析のために 40 例の被験者を組み入れる。ORR の 95% CI の下限が 10%を上回った場合、本コホートでは Repotrectinib を有効とみなす。
- EXP-4（ROS1-TKI 既治療：1 種類の ROS1-TKI による前治療歴あり、化学療法歴なし）
  主要解析のために 60 例の被験者を組み入れる。ORR の 95% CI の下限が 35%を上回った場合、化学療法による NSCLC の一次治療（白金製剤ベースの併用療法又はベバシズマブとの併用、ORR は 25%～35%）よりも優れているとみなす。

なお米国以外の国・地域でも本試験の登録を継続できるように、治験実施計画書を改訂し、EXP-1、EXP-2、EXP-3 及び EXP-4 にそれぞれ最大で 110 例、120 例、80 例及び 120 例を組入れ可能とした。治験実施計画書の改訂の詳細は、M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01 Appendix 16.1.1、Appendix 7 に示した。

1.4.4 統合解析

本承認申請の主たる解析対象は、TRIDENT-1 試験の第 2 相パートであるが、より多くの患者集団より得られた結果を基に評価するため、第 1 相パートで Repotrectinib の投与を受け、コホートごとに設けた統合の基準を満たした被験者の結果を第 2 相パートの結果と統合した（M5.3.5.3-1 12-month ISE、Integrated Statistical Analysis Plan for Efficacy and Safety）。有効性の統合解析の結果は補助的に用い、結果の詳細は 5 部に示した（M5.3.5.3-1 12-month ISE）。

1.4.5 部分集団解析

治療効果に対する、ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性の影響について検討するため、Table 1.4.5-1 に示す項目別に、ORR、DOR、TTR、CBR、PFS 及び OS の部分集団解析を実施した。部分集団解析は、BICR 評価及び医師による評価の両方に対して行った。部分集団解析の結果の詳細は M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01 に示した。

Table 1.4.5-1:　有効性の評価に用いた部分集団

ベースライン特性	部分集団
年齢	• 18 歳以上 65 歳未満 • 65 歳以上 75 歳未満 • 75 歳以上
性別	男性又は女性
人種	• 白人 • アジア人 • その他
地域	• 米国 • アジア • 欧州 • その他
ECOG performance status	0 又は 1
脳転移	有無
SFM（ROS1-TKI 既治療コホート）	有無
エヌトレクチニブによる治療歴（ROS1-TKI 既治療コホート）	有無（ORR、DOR、TTR 及び CBR の解析のみ）
クリゾチニブによる治療歴（ROS1-TKI 既治療コホート）	有無（ORR、DOR、TTR 及び CBR の解析のみ）

1.4.6　患者報告アウトカム

TRIDENT-1 試験の第 2 相パート（データカットオフ日：2022 年 12 月 19 日）において、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以前に Repotrectinib の投与を受けた被験者を対象に、バリデートされた質問票を用いて EORTC QLQ-C30 及び EORTC QLQ-LC13 の患者報告アウトカムを評価した。

評価時期は、スクリーニング時、各サイクルの Day 1 の Repotrectinib 投与前及び投与終了来院時とした。

全ての患者報告アウトカムは、記述的に解析した。QLQ-C30 及び QLQ-LC13 において、各項目又はドメインのスコアがベースラインから 10 ポイント変化した場合、被験者内の変化において臨床的に意味があるものとした。ベースラインと比較し、スコアが有害な方向に 10 ポイント以上変化（GHS/QOL 又は機能ドメインにおける低下、症状ドメインにおける上昇）した場合は悪化イベント、有益な方向に 10 ポイント以上変化（GHS/QOL 又は機能ドメインにおける上昇、症状ドメインにおける低下）した場合は改善イベント、それ以外を安定イベントと定義した。

患者報告アウトカムの詳細は、M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01、11.3 項に示した。

2 個々の試験結果の要約

有効性評価に用いた TRIDENT-1 試験について、第 2 相パートの ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者全体の被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性を以下に要約し、これらの情報についてコホートごと（EXP-1、EXP-2、EXP-3 及び EXP-4）に 3 項に示す。また第 2 相パートの有効性の結果は、概要を以下に、コホートごとの詳細を 3 項に示す。

2.1 被験者の内訳

2022 年 12 月 19 日データカットオフ時点における、TRIDENT-1 試験の第 2 相パートの ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者の内訳を Table 2.1-1 に示す。第 2 相パートで合計 312 例が Repotrectinib の投与を 1 回以上受け、146 例（46.6%）が投与継続中であった。治験薬投与中止の主な理由は、疾患進行が 86 例（27.5%）、医師の判断が 34 例（10.9%）、有害事象が 17 例（5.4%）、死亡が 16 例（5.1%）及び被験者の同意撤回が 13 例（4.2%）であった。また、合計で 119 例（38.0%）が試験を中止し、試験中止の主な理由は死亡が 83 例（26.5%）及び被験者の同意撤回が 34 例（10.9%）であった。

Table 2.1-1: 第 2 相パートの ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者における被験者の内訳 (Enrolled Analysis Set)

	ROS1+ NSCLC Subjects (N=313)
Number of Subjects Enrolled	313
Subjects Dosed, n (%)	312 (99.7)
Safety Analysis Set	312 (99.7)
Full Analysis Set	312 (99.7)
Subjects Ongoing Study Treatment, n (%)	146 (46.6)
Subjects Who Discontinued Study Treatment, n (%)	166 (53.0)
Reasons for Treatment Discontinuation, n (%)	
Radiographic progression	86 (27.5)
Physician Decision	34 (10.9)
Adverse Event	17 (5.4)
Death	16 (5.1)
Withdrawal of consent	13 (4.2)
Subjects Ongoing Long-term Follow Up, n (%)	48 (15.3)
Subjects Who Discontinued the Study, n (%)	119 (38.0)
Reasons for Study Discontinuation, n (%)	
Death	83 (26.5)
Withdrawal of Consent	34 (10.9)
Lost to Follow-up	1 (0.3)
Subject Enrolled Never Dosed	1 (0.3)

	ROS1+ NSCLC Subjects (N=313)
Overall Duration of Follow-up (months) [a]	
Median	15.951
Min, Max	0.62, 39.75

Notes: "ROS1-positive NSCLC Subjects" includes expansion cohorts EXP-1, EXP-2, EXP-3, and EXP-4 as well as those who enrolled into protocol versions 5, 6, 7, 8, and 9 as what was formally cohort EXP-3 but no longer meet criteria for any cohort in protocol version 10.
Percentages are based on the number of subjects enrolled.
The Safety Analysis Set includes all enrolled subjects who receive at least 1 dose of repotrectinib (Subjects Dosed).
The Full Analysis Set is equivalent to the Safety Analysis Set.

a Overall duration of follow-up is calculated as time from first dose of study drug to data cutoff date for all subjects.
Source: M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01, Table 14.1.1.2

第 2 相パートの ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者における、有効性及び安全性の解析対象集団、並びにコホートごとの被験者数の内訳を Table 2.1-2 に示す。

Table 2.1-2: 第 2 相パートの ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者における解析対象集団 (Full Analysis Set)

	ROS1+ NSCLC Subjects (N=312)
Safety Analysis Set, n (%) [a]	312 (100)
EXP-1	107 (34.3)
EXP-2	46 (14.7)
EXP-3	38 (12.2)
EXP-4	102 (32.7)
EXP-Other	19 (6.1)
Efficacy Evaluable Set, n (%) [b]	156 (50.0)
EXP-1	63 (20.2)
EXP-2	23 (7.4)
EXP-3	17 (5.4)
EXP-4	53 (17.0)

Notes: ROS1+ NSCLC Subjects includes expansion cohorts EXP-1, EXP-2, EXP-3, and EXP-4 as well as those who enrolled into protocol versions 5, 6, 7, 8, and 9 as what was formerly cohort EXP-3 but no longer meet criteria for any cohort in protocol version 10. Percentages are based on the number of subjects in the Full Analysis Set.

a Safety Analysis Set includes all patients who were treated at the time of the data cutoff date.
b Efficacy Evaluable Subjects includes all subjects in ROS1+ NSCLC cohorts EXP-1, EXP-2, EXP-3 and EXP-4 who were treated by [redacted] 20[redacted].
Source: M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01, Table 14.1.2.1

また、有効性の統合解析に含まれる第 2 相パート各コホートの被験者数は以下のとおりである。

- EXP-1（ROS1-TKI 未治療、化学療法歴の有無を問わない）：
  71 例（第 1 相パート 8 例、第 2 相パート 63 例）
- EXP-2（ROS1-TKI 既治療：1 種類の ROS1-TKI による前治療歴及び 1 種類の白金製剤ベースの化学療法による前治療歴あり）：
  26 例（第 1 相パート 3 例、第 2 相パート 23 例）
- EXP-3（ROS1-TKI 既治療：2 種類の ROS1-TKI による前治療歴あり、化学療法歴なし）：
  18 例（第 1 相パート 1 例、第 2 相パート 17 例）
- EXP-4（ROS1-TKI 既治療：1 種類の ROS1-TKI による前治療歴あり、化学療法歴なし）：
  56 例（第 1 相パート 3 例、第 2 相パート 53 例）

2.2 人口統計学的特性及びベースライン特性

第 2 相パートに組み入れられ、Repotrectinib の投与を受けた ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者 312 例の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性をそれぞれ Table 2.2-1 及び Table 2.2-2 に示す。

年齢の中央値は 56 歳（範囲：27～93 歳）であり、244 例（78.2%）は 18 歳以上 65 歳未満の年齢グループであった。194 例（62.2%）が女性であり、人種はアジア人が 157 例（50.3%）、白人が 129 例（41.3%）であった。組入れ時の ECOG PS は 1 が 201 例（64.4%）であった。非喫煙者は 210 例（67.3%）であった。

組織学的分類は、腺癌が 300 例（96.2%）であった。97 例（31.1%）にベースラインの BICR 評価で脳転移が確認され、耐性変異は SFM が 35 例（11.2%）、ゲートキーパー変異が 2 例（0.6%）及びその他の変異が 8 例（2.6%）認められた。

Table 2.2-1: 第 2 相パートの ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者における人口統計学的特性 (Full Analysis Set)

	ROS1+ NSCLC Subjects (N=312)
Age (years) [1]	
Mean	55.16
Standard Deviation	12.281
Median	56.00
Min, Max	27.0, 93.0
Age Group, n (%)	
≥12 to <18	0
≥18 to <65	244 (78.2)
≥65 to <75	51 (16.3)
≥75	17 (5.4)

	ROS1+ NSCLC Subjects (N=312)
Sex, n (%)	
Female	194 (62.2)
Male	118 (37.8)
Race, n (%)	
American Indian or Alaskan Native	1 (0.3)
Asian	157 (50.3)
Black or African American	9 (2.9)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	2 (0.6)
White	129 (41.3)
Multi-Racial	0
Not Reported or Unknown	14 (4.5)
Ethnicity, n (%)	
Hispanic or Latino	10 (3.2)
Not Hispanic or Latino	296 (94.9)
Not Reported or Unknown	6 (1.9)
Region, n (%)	
US	67 (21.5)
Asia	132 (42.3)
Europe	87 (27.9)
Other	26 (8.3)
Baseline ECOG Performance Status, n (%)	
0 - Fully Active	110 (35.3)
1 - Restricted in Physically Strenuous Activity	201 (64.4)
Missing	1 (0.3)
Smoking Status, n (%)	
Never	210 (67.3)
Former	97 (31.1)
Current	5 (1.6)

Notes: ROS1+ NSCLC Subjects includes expansion cohorts EXP-1, EXP-2, EXP-3, and EXP-4 as well as those who enrolled into protocol versions 5, 6, 7, 8, and 9 as what was formerly cohort EXP-3 but no longer meet criteria for any cohort in protocol version 10. A baseline value is the last non-missing assessment prior to initial administration of study treatment. Percentages are based on the number of subjects in the Full Analysis Set.
[1] Age in years is calculated based on the number of years between the informed consent date and the birth date.
ECOG Performance Status (0 = Fully Active to 5 = Dead) is assessed for subjects ≥18 years.
Source: M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01, Table 14.1.3.1

Table 2.2-2: **第 2 相パートの ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者におけるベースライン特性 (Full Analysis Set)**

	ROS1+ NSCLC Subjects (N=312)
Tumor type, n (%)	
NSCLC	312 (100)
Histological classification, n (%)	
Adenocarcinoma	300 (96.2)
Squamous	4 (1.3)
Adenosquamous Carcinoma	4 (1.3)
Carcinoma	1 (0.3)
Mucoepidermal Carcinoma	1 (0.3)
Non-Squamous	1 (0.3)
Unknown	1 (0.3)
Brain metastasis by BICR, n (%)	
Yes	97 (31.1)
No	187 (59.9)
Not evaluated by BICR	28 (9.0)
Brain metastasis per Investigator, n (%)	
Yes	119 (38.1)
No	193 (61.9)
Time since diagnosis (years) [1]	
Mean	2.005
Standard Deviation	2.7998
Median	1.172
Min, Max	0.00, 26.50
Stage at diagnosis, n (%)	
I	11 (3.5)
II	13 (4.2)
III	27 (8.7)
IIIb	18 (5.8)
IV	241 (77.2)
Missing	2 (0.6)
Stage at study entry, n (%)	
III	7 (2.2)
IIIb	11 (3.5)
IV	294 (94.2)

	ROS1+ NSCLC Subjects (N=312)
Resistance mutation, n (%)	
Solvent Front	35 (11.2)
Gatekeeper	2 (0.6)
Other	8 (2.6)
Mutation Negative	232 (74.4)
Mutation Status Unknown [2]	37 (11.9)

Notes: ROS1+ NSCLC Subjects includes expansion cohorts EXP-1, EXP-2, EXP-3, and EXP-4 as well as those who enrolled into protocol versions 5, 6, 7, 8, and 9 as what was formerly cohort EXP-3 but no longer meet criteria for any cohort in protocol version 10. Percentages are based on the number of subjects in the Full Analysis Set.
[1] Time since diagnosis in years is calculated based on the number of years between the informed consent date and the diagnosis date. Partial dates were imputed.
[2] Mutation Status Unknown includes no sample, QC failure, invalid sample/assay type (i.e. tested before the initial TKI).
Source: M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01, Table 14.1.4.1

2.3 有効性の結果の要約

2022 年 12 月 19 日データカットオフ時点における、ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を対象とした EXP-1～EXP-4 の各コホートについて、第 2 相パート及び統合解析の有効性の結果概要を Table 2.3-1 に示す。

Table 2.3-1: **TRIDENT-1 試験（EXP-1～EXP-4）の主な有効性の結果（BICR 評価）、第 2 相パート及び統合解析 (Efficacy Analysis Set)**

	EXP-1		EXP-2		EXP-3		EXP-4	
Efficacy Endpoint	**Phase 2 Cohort EXP-1 (N = 63)**	**Pooled EXP-1 (N = 71)**	**Phase 2 Cohort EXP-2 (N = 23)**	**Pooled EXP-2 (N = 26)**	**Phase 2 Cohort EXP-3 (N = 17)**	**Pooled EXP-3 (N = 18)**	**Phase 2 Cohort EXP-4 (N = 53)**	**Pooled EXP-4 (N = 56)**
BOR, n (%)								
CR	7 (11.1)	7 (9.9)	1 (4.3)	1 (3.8)	1 (5.9)	1 (5.6)	3 (5.7)	3 (5.4)
PR	42 (66.7)	49 (69.0)	9 (39.1)	10 (38.5)	4 (23.5)	4 (22.2)	17 (32.1)	18 (32.1)
SD	11 (17.5)	11 (15.5)	6 (26.1)	8 (30.8)	3 (17.6)	3 (16.7)	22 (41.5)	23 (41.1)
PD	2 (3.2)	2 (2.8)	5 (21.7)	5 (19.2)	6 (35.3)	7 (38.9)	8 (15.1)	9 (16.1)
NE	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (8.7)	2 (7.7)	3 (17.6)	0 (0.0)	3 (5.7)	2 (3.6)
Missing	-	2 (2.8)	-	0 (0.0)	-	3 (16.7)	-	1 (1.8)
ORR (CR + PR), n (%)	49 (77.8)	56 (78.9)	10 (43.5)	11 (42.3)	5 (29.4)	5 (27.8)	20 (37.7)	21 (37.5)
95% CI	65.5, 87.3	67.6, 87.7	23.2, 65.5	23.4, 63.1	10.3, 56.0	9.7, 53.5	24.8, 52.1	24.9, 51.5
CBR (CR + PR + SD), n (%)	60 (95.2)	67 (94.4)	16 (69.6)	19 (73.1)	8 (47.1)	8 (44.4)	42 (79.2)	44 (78.6)
95% CI	86.7, 99.0	86.2, 98.4	47.1, 86.8	52.2, 88.4	23.0, 72.2	21.5, 69.2	65.9, 89.2	65.6, 88.4
TTR (months)								
Median (Min, Max)	1.84 (0.9, 5.6)	1.84 (0.9, 5.6)	1.79 (1.0, 3.7)	1.84 (1.0, 3.7)	1.87 (1.7, 5.6)	1.87 (1.7, 5.6)	1.81 (1.6, 3.6)	1.81 (1.6, 3.6)
DOR (months)								
Median (95% CI)	NE (25.6, NE)	34.10 (25.59, NE)	8.03 (4.5, NE)	7.39 (4.40, NE)	7.36 (3.5, NE)	7.36 (3.52, NE)	14.75 (7.5, NE)	14.75 (7.56, NE)
Min, Max	1.4+, 31.3+	1.4+, 42.4+	3.6, 31.2+	3.6, 31.2+	3.5, 31.3+	3.5, 31.3+	3.6, 22.9+	3.6, 22.9+
Landmark Analysis of DOR Survival probabilities by KM (95% CI)								
≥ 6 months	91.5 (83.6, 99.5)	90.8 (83.1, 98.5)	60.0 (29.6, 90.4)	54.5 (25.1, 84.0)	60.0 (17.1, 100.0)	60.0 (17.1, 100.0)	75.0 (56.0, 94.0)	75.9 (57.5, 94.3)
≥ 9 months	89.4 (80.6, 98.2)	88.9 (80.6, 97.3)	40.0 (9.6, 70.4)	36.4 (7.9, 64.8)	40.0 (0.0, 82.9)	40.0 (0.0, 82.9)	60.0 (38.5, 81.5)	60.7 (39.4, 82.0)
≥ 12 months	85.0 (74.8, 95.3)	83.1 (73.1, 93.2)	30.0 (1.6, 58.4)	27.3 (1.0, 53.6)	20.0 (0.0, 55.1)	20.0 (0.0, 55.1)	55.0 (33.2, 76.8)	55.7 (33.9, 77.4)

	EXP-1		EXP-2		EXP-3		EXP-4	
Efficacy Endpoint	**Phase 2 Cohort EXP-1 (N = 63)**	**Pooled EXP-1 (N = 71)**	**Phase 2 Cohort EXP-2 (N = 23)**	**Pooled EXP-2 (N = 26)**	**Phase 2 Cohort EXP-3 (N = 17)**	**Pooled EXP-3 (N = 18)**	**Phase 2 Cohort EXP-4 (N = 53)**	**Pooled EXP-4 (N = 56)**
≥ 18 months	80.2 (68.5, 91.8)	78.9 (67.7, 90.0)	30.0 (1.6, 58.4)	27.3 (1.0, 53.6)	20.0 (0.0, 55.1)	20.0 (0.0, 55.1)	32.6 (2.5, 62.7)	33.0 (2.6, 63.3)
≥ 24 months	80.2 (68.5, 91.8)	73.2 (58.4, 88.1)	30.0 (1.6, 58.4)	27.3 (1.0, 53.6)	20.0 (0.0, 55.1)	20.0 (0.0, 55.1)	NE	33.0 (2.6, 63.3)
Follow-up Time for DOR Median (months)	17.51	-	14.92	-	31.34	-	17.54	-
PFS (months)								
Median (95% CI)	NE (27.4, NE)	35.71 (27.40, NE)	5.42 (3.5, 10.5)	5.42 (3.61, 7.26)	2.56 (1.3, 6.0)	2.22 (1.28, 5.52)	9.03 (6.8, 19.6)	9.03 (6.77, 19.65)
Min, Max	0.0+, 33.2+	0.0+, 47.7+	0.7, 33.1+	0.7, 33.1+	0.7, 33.0+	0.6, 33.0+	0.0+, 26.8	0.0+, 26.8
Landmark Analysis of PFS Survival probabilities by KM (95% CI)								
≥ 6 months	89.8 (82.0, 97.5)	90.9 (83.9, 97.8)	39.6 (18.7, 60.5)	38.9 (19.4, 58.4)	23.5 (3.4, 43.7)	22.2 (3.0, 41.4)	66.0 (52.4, 79.6)	64.0 (50.6, 77.3)
≥ 9 months	81.0 (70.9, 91.1)	81.5 (72.0, 90.9)	34.6 (14.2, 55.0)	30.3 (11.8, 48.7)	23.5 (3.4, 43.7)	22.2 (3.0, 41.4)	52.0 (37.4, 66.6)	50.5 (36.3, 64.8)
≥ 12 months	75.6 (64.5, 86.8)	76.6 (66.2, 87.0)	14.8 (0.0, 30.3)	13.0 (0.0, 26.6)	11.8 (0.0, 27.1)	11.1 (0.0, 25.6)	42.5 (27.8, 57.1)	41.2 (27.0, 55.5)
≥ 18 months	70.1 (58.2, 82.1)	70.0 (58.7, 81.3)	14.8 (0.0, 30.3)	13.0 (0.0, 26.6)	5.9 (0.0, 17.1)	5.6 (0.0, 16.1)	36.9 (22.2, 51.5)	35.8 (21.6, 50.1)
≥ 24 months	70.1 (58.2, 82.1)	70.0 (58.7, 81.3)	14.8 (0.0, 30.3)	13.0 (0.0, 26.6)	5.9 (0.0, 17.1)	5.6 (0.0, 16.1)	23.7 (5.8, 41.6)	23.0 (5.6, 40.4)
IC-ORR (%) (n/N, 95% CI)	88.9 (8/9, 51.8, 99.7)	-	50.0 (2/4, 6.8, 93.2)	-	0.0 (0/2, 0.0, 84.2)	-	38.5 (5/13, 13.9, 68.4)	-
CNS-PFS (months)		-		-		-		-
Median (95% CI)	NE (17.8, NE)		NE (1.0, NE)		1.79 (0.8, NE)		8.44 (3.4, NE)	
ORR (%) in SFMs at Baseline (n/N, 95% CI)	-	-	50.0 (2/4, 6.8, 93.2)	60.0 (3/5, 14.7, 94.7)	50.0 (3/6, 11.8, 88.2)	50.0 (3/6, 11.8, 88.2)	60.0 (3/5, 14.7, 94.7)	66.7 (4/6, 22.3, 95.7)

	EXP-1		EXP-2		EXP-3		EXP-4	
Efficacy Endpoint	**Phase 2 Cohort EXP-1 (N = 63)**	**Pooled EXP-1 (N = 71)**	**Phase 2 Cohort EXP-2 (N = 23)**	**Pooled EXP-2 (N = 26)**	**Phase 2 Cohort EXP-3 (N = 17)**	**Pooled EXP-3 (N = 18)**	**Phase 2 Cohort EXP-4 (N = 53)**	**Pooled EXP-4 (N = 56)**
OS (months)								
Median (95% CI)	NE	NE (44.42, NE)	22.80 (9.8, NE)	22.80 (10.48, 27.99)	4.93 (2.4, NE)	6.37 (3.45, NE)	20.53 (17.8, NE)	25.13 (17.77, NE)
Min, Max	2.3+, 34.4+	1.0+, 66.6+	1.2, 34.1+	1.2, 34.1+	0.7, 33.8+	0.7, 33.8+	0.9+, 34.5+	0.9+, 55.7

Abbreviations: BICR = Blinded Independent Central Review; BOR = best overall response; CBR = clinical benefit rate; CI = confidence interval; CNS-PFS = intracranial PFS; CR = complete response; DOR = duration of response; EXP = expansion cohort; IC-ORR = intracranial objective response rate; KM = Kaplan-Meier; NE = not evaluable; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PD = progressive disease; PFS = progression-free survival; PR = partial response; SD = stable disease; SFMs = solvent front mutations; TTR = time to response; + = Censored.
Percentages are based on the number of subjects in the Efficacy Analysis set, except for DOR.
DOR is defined from the earliest assessment date of the first objective response (CR or PR) to the first documentation of radiographic disease progression, as assessed per RECIST v1.1. DOR is only calculated for the subgroup of subjects with a confirmed objective tumor response (PR or CR). CR/PR must be confirmed with a repeat radiological assessment ≥ 4 weeks immediately after first reported CR/PR.
For ORR and CBR, 95% CIs are based on the Clopper-Pearson Exact method.
Survival probabilities by KM are calculated using the Greenwood variance estimate.
Subjects with missing subgroup are not included in the analysis for Phase 2.
IC-ORR and CNS-PFS were evaluated in Phase 2 of the TRIDENT-1 study.
Sources: M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01, Table 14.2.1.1.1, Table 14.2.1.1.2, Table 14.2.4.1.1, Table 14.2.4.1.2, Table 14.2.3.1, Table 14.2.3.2, Table 14.2.6.1, Table 14.2.6.2, Table 14.2.1.8.2, Table 14.2.7.1.1, Table 14.2.7.1.2,
M5.3.5.3-1 12-month ISE, Table 14.2.1.1, Table 14.2.1.2, Table 14.2.3.1, Table 14.2.3.2, Table 14.2.1.15, Table 14.2.6.1, Table 14.2.6.2

3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、2022 年 12 月 19 日データカットオフ時点における、TRIDENT-1 試験第 2 相パート EXP-1～EXP-4 の結果の詳細をコホートごとに示す。

3.1 EXP-1（ROS1-TKI 未治療、化学療法歴の有無を問わない）

3.1.1 試験対象集団（EXP-1）

3.1.1.1 被験者の内訳（EXP-1）

第 2 相パート EXP-1 の被験者の内訳を Table 3.1.1.1-1 に示す。第 2 相パート EXP-1 の有効性解析対象 63 例中 35 例（55.6%）が治験薬の投与を継続中で、28 例（44.4%）が投与を中止した。治験薬投与中止の主な理由は、疾患進行が 14 例（22.2%）、次いで有害事象が 7 例（11.1%）であった。また、16 例（25.4%）が試験を中止し、試験中止の理由は死亡が 10 例（15.9%）及び被験者の同意撤回が 6 例（9.5%）であった。

Table 3.1.1.1-1: 第 2 相パート EXP-1 の被験者の内訳 (Efficacy Analysis Set)

	EXP-1 (N=63)
Subjects Dosed, n (%)	63 (100)
Subjects Ongoing Study Treatment, n (%)	35 (55.6)
Subjects Who Discontinued Study Treatment, n (%)	28 (44.4)
Adverse Event	7 (11.1)
Radiographic progression	14 (22.2)
Withdrawal of consent	3 (4.8)
Physician Decision	3 (4.8)
Death	1 (1.6)
Subjects Ongoing Long-term Follow Up, n (%)	12 (19.0)
Subjects Who Discontinued the Study, n (%)	16 (25.4)
Death	10 (15.9)
Withdrawal of Consent	6 (9.5)

TKI-Naive Subjects includes expansion cohort EXP-1. Percentages are based on the number of subjects in the Efficacy Analysis Set.
Source: M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01, Table 14.1.1.3

3.1.1.2 人口統計学的特性及びベースライン特性（EXP-1）

第 2 相パート EXP-1 の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性を Table 3.1.1.2-1 に示す。

年齢の中央値は 57 歳（範囲：28～80 歳）であり、18 歳以上 65 歳未満の年齢グループが最も多かった［47 例（74.6%）］。38 例（60.3%）が女性であり、人種はアジア人が 41 例（65.1%）、白人が 17

例（27.0%）であった。組入れ時の ECOG PS は 1 が 43 例（68.3%）であった。非喫煙者は 45 例（71.4%）であった。

15 例（23.8%）でベースラインの BICR 評価で脳転移が確認され、12 例（19.0%）が化学療法による前治療を受けていた。

Table 3.1.1.2-1: **第 2 相パート EXP-1 の人口統計学的特性及びベースライン特性 (Efficacy Analysis Set)**

	EXP-1 (N = 63)
Age (years)	
Mean (SD)	55.71 (12.551)
Median	57.00
Min, Max	28.0, 80.0
Age Group, n (%)	
≥ 18 to < 65	47 (74.6)
≥ 65 to < 75	12 (19.0)
≥ 75	4 (6.3)
Sex, n (%)	
Female	38 (60.3)
Male	25 (39.7)
Race, n (%)	
Asian	41 (65.1)
Black or African American	1 (1.6)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (1.6)
White	17 (27.0)
Not Reported or Unknown	3 (4.8)
Ethnicity, n (%)	
Hispanic or Latino	3 (4.8)
Not Hispanic or Latino	60 (95.2)
Region, n (%)	
US	10 (15.9)
Asia	34 (54.0)
Europe	11 (17.5)
Other	8 (12.7)
Baseline ECOG Performance Status, n (%)	
0	20 (31.7)
1	43 (68.3)

	EXP-1 (N = 63)
Smoking Status, n (%)	
Never	45 (71.4)
Former	16 (25.4)
Current	2 (3.2)
Histological Classification, n (%)	
Adenocarcinoma	61 (96.8)
Adenosquamous carcinoma	1 (1.6)
Squamous	1 (1.6)
Disease Stage at Study Entry, n (%)	
III	1 (1.6)
IIIB	3 (4.8)
IV	59 (93.7)
Number of Anatomical Sites with Target Lesions at Baseline, n (%)	
1	31(49.2)
2	21(33.3)
3	8(12.7)
4	3(4.8)
Number of Target Lesions at Baseline, n (%)	
1	20(31.7)
2	18(28.6)
3	10(15.9)
4	11(17.5)
5	4(6.3)
Brain Metastasis by BICR, n (%)	
Yes	15 (23.8)
No	48 (76.2)
Prior Therapy, n (%)	
Chemotherapy	12 (19.0)
Number of Lines Prior Systemic Therapy, n (%)	
Median (Min, Max)	0.0 (0, 1)
0	51 (81.0)
1	12 (19.0)

Age in years is calculated based on the number of years between the informed consent date and the birth date.
ECOG Performance Status (0 = Fully Active to 5 = Dead) is assessed for subjects ≥18 years.
Anatomical sites limited to brain, lung, liver, adrenal, bone, lymph node, and other through medical review.

Sources: M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01, Table 14.1.3.2 (demographics), Table 14.1.4.2 (baseline disease characterisitcs), Table 14.1.5.2 (prior treatment history), and Table 14.2.1.10.1 (tumor locations and progression)

3.1.2 有効性の結果（EXP-1）

第2相パートのEXP-1の有効性解析対象集団63例における、主要評価項目であるORR（BICR評価）は、77.8%（95% CI：65.5、87.3）であった。

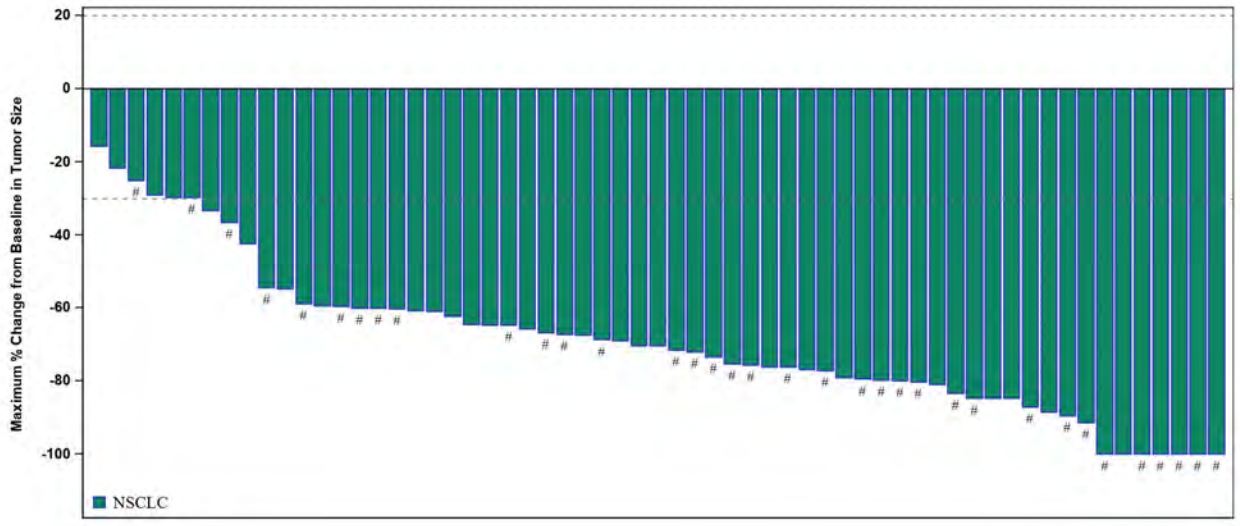
主な副次評価項目の結果を以下に示す。CBR（BICR 評価）は 95.2%（95% CI：86.7、99.0）であった。奏効は早期に認められ、TTR の中央値は 1.84 ヵ月（範囲：0.9～5.6 ヵ月）であった。ベースライン後に画像検査を実施した全ての被験者（100%）で、BICR 評価により標的病変の縮小がみられ、被験者の大半で 60%以上の縮小が認められた（Figure 3.1.2-1 及び Figure 3.1.2-2）。

DOR、PFS 及び OS の中央値は Kaplan-Meier 法を用いて推定した。DOR、PFS 及び OS の Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ Figure 3.1.2-4、Figure 3.1.2-5 及び Figure 3.1.2-6 に、また投与期間の Swimmer Plot を Figure 3.1.2-3 に示す。DOR の中央値は未達（95% CI：25.6、NE）であったが、6 ヵ月、9 ヵ月、12 ヵ月、18 ヵ月及び 24 ヵ月の時点で奏効が持続している被験者の割合は、それぞれ 91.5%（95% CI：83.6、99.5）、89.4%（95% CI：80.6、98.2）、85.0%（95% CI：74.8、95.3）、80.2%（95% CI：68.5、91.8）及び 80.2%（95% CI：68.5、91.8）であった（Kaplan-Meier 法による推定）。PFS の中央値は未達（95% CI：27.4、NE）であった。Kaplan-Meier 法を用いて推定した無増悪生存率は、12 ヵ月及び 18 ヵ月の時点でそれぞれ 75.6%（95% CI：64.5、86.8）及び 70.1%（95% CI：58.2、82.1）であった。また、OS の中央値も未達（範囲：2.3～34.4 ヵ月）であった（Table 2.3-1）。

ベースラインの BICR 評価で測定可能な脳転移が認められた被験者は 9 例であり、これらの被験者での IC-ORR（BICR 評価）は 88.9%（8/9 例）（95% CI：51.8、99.7）、CNS-PFS（BICR 評価）の中央値は未達（95% CI：17.8、NE）であった。

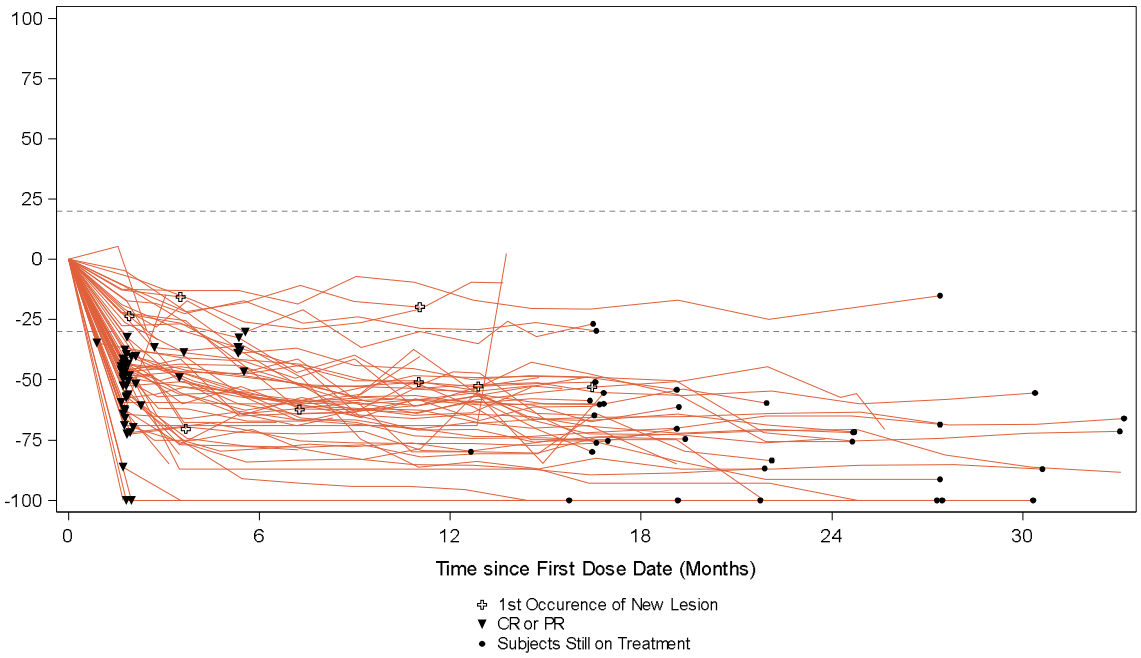
EXP-1の第1相及び第2相パートの統合解析の結果は、第2相パートと同様であった（Table 2.3-1）。

Figure 3.1.2-1: **腫瘍径のベースラインからの最大変化率（BICR 評価）：ROS1-TKI 未治療の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-1、63 例）**



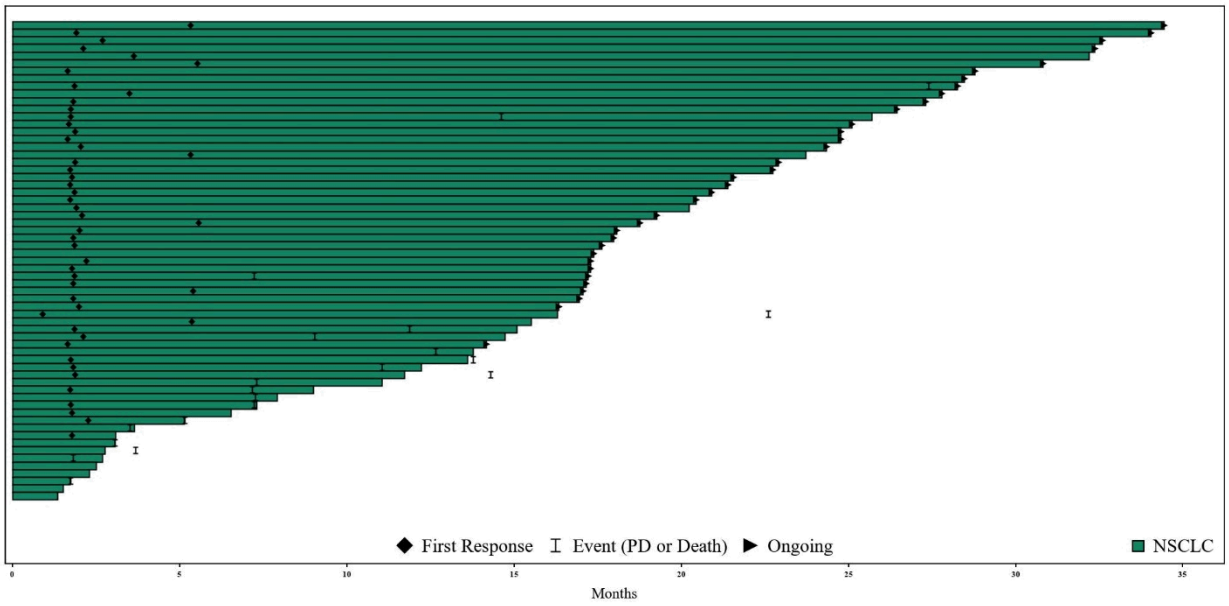
= treatment ongoing
Note: 2 patients discontinued from study treatment before completing any post-baseline scans.
Source: M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01, Figure 14.1.1.1.1

Figure 3.1.2-2: **標的病変の腫瘍径和のベースラインからの変化率の推移（BICR 評価）：ROS1-TKI 未治療の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-1、63 例）**



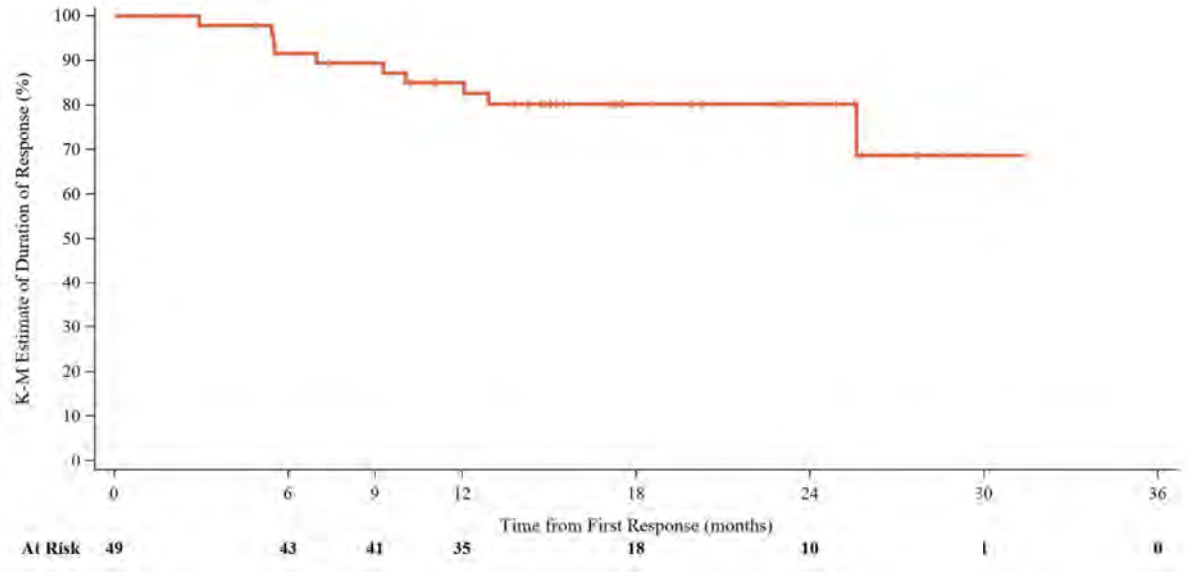
Source: M5.3.5.2-5 TRIDENT-1 P2 Japan Outputs, Figure 14.2.1.1.j

Figure 3.1.2-3: **投与期間の Swimmer Plot：ROS1-TKI 未治療の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-1、63 例）**



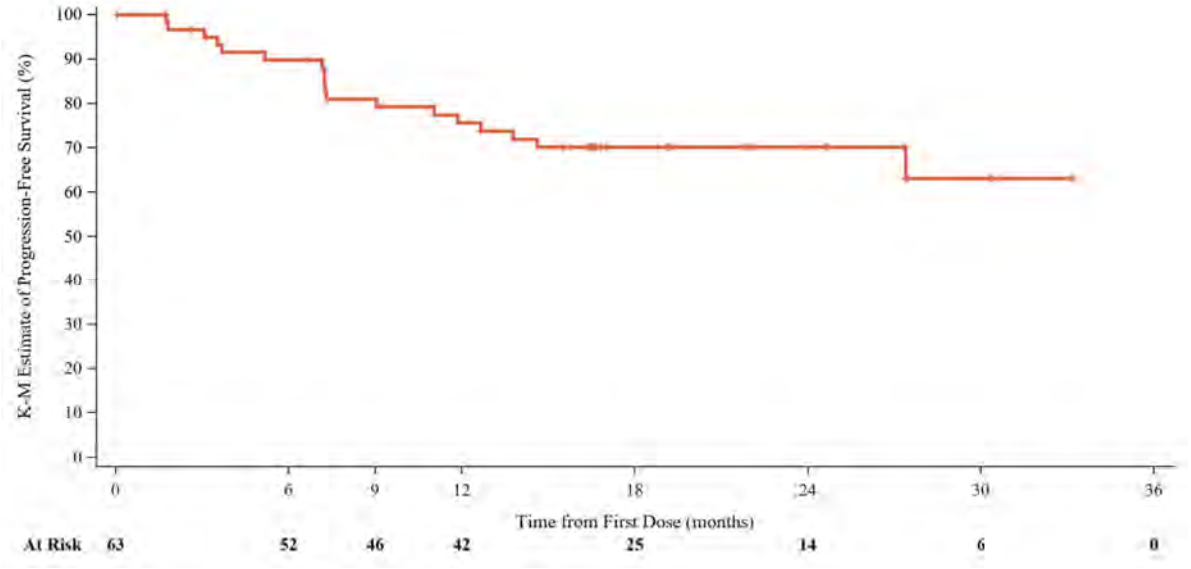
Source: M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01, Figure 14.1.3.1

Figure 3.1.2-4: **DOR（BICR 評価）の Kaplan-Meier 曲線：ROS1-TKI 未治療の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-1、奏効例 49 例）**



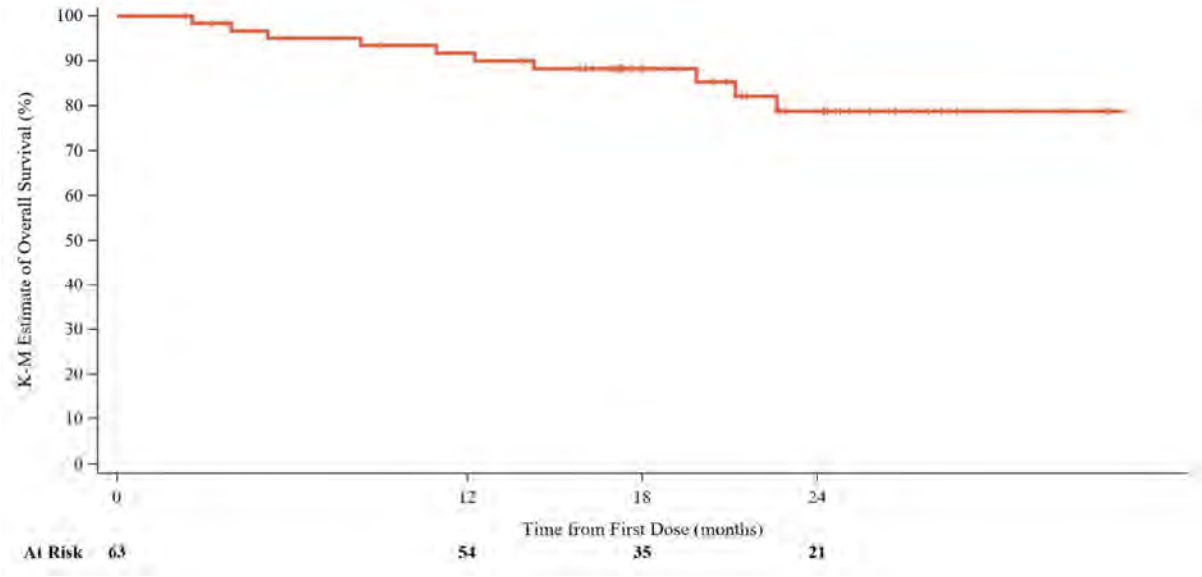
Source: M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01, Figure 14.1.2.1

Figure 3.1.2-5: **PFS（BICR 評価）の Kaplan-Meier 曲線：ROS1-TKI 未治療の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-1、63 例）**



Source: M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01, Figure 14.1.2.3

Figure 3.1.2-6: **OS の Kaplan-Meier 曲線：ROS1-TKI 未治療の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-1、63 例）**



Source: M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01, Figure 14.1.2.7

3.1.2.1 医師による評価（EXP-1）

第 2 相パートの EXP-1 における、医師による抗腫瘍効果の評価は、M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01、Table 14.2.2.1.1 に示した。

第 2 相パートの EXP-1 の有効性解析対象 63 例における ORR（医師による評価）は、74.6%（95% CI：62.1、84.7）であった。DOR の中央値は 31.31 ヵ月（95% CI：31.3、NE）であった。医師による抗腫瘍効果の評価は、BICR 評価とおおむね一致していた。

3.1.3 部分集団における結果（EXP-1）

第 2 相パートの EXP-1 における、Table 1.4.5-1 に示すベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性別の部分集団解析結果（BICR 評価）は、M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01、Table 14.2.1.2.1、Table 14.2.1.3.1、Table 14.2.1.4.1、Table 14.2.1.5.1、Table 14.2.1.6.1、Table 14.2.1.7.1 及び Table 14.2.1.8.1（以上、ORR、DOR、CBR、TTR）、並びに Table 14.2.4.2.1、Table 14.2.4.3.1、Table 14.2.4.4.1、Table 14.2.4.5.1、Table 14.2.4.6.1、Table 14.2.4.7.1 及び Table 14.2.4.8.1（以上 PFS）に示した。同様に OS の部分集団解析結果を Table 14.2.7.2.1、Table 14.2.7.3.1、Table 14.2.7.4.1、Table 14.2.7.5.1、Table 14.2.7.6.1、Table 14.2.7.7.1 及び Table 14.2.7.8.1 に示した。

いずれの部分集団においても特筆すべき差は認められなかった。

3.2 EXP-4（ROS1-TKI 既治療：1 種類の ROS1-TKI による前治療歴あり、化学療法歴なし）

3.2.1 試験対象集団（EXP-4）

3.2.1.1 被験者の内訳（EXP-4）

第 2 相パート EXP-4 の被験者の内訳を Table 3.2.1.1-1 に示す。第 2 相パート EXP-4 の有効性解析対象 53 例中 16 例（30.2%）が治験薬の投与を継続中で、37 例（69.8%）が投与を中止した。治験薬投与中止の主な理由は、疾患進行が 20 例（37.7%）、次いで医師の判断が 6 例（11.3%）であった。また、30 例（56.6%）が試験を中止し、試験中止の理由は死亡が 21 例（39.6%）及び被験者の同意撤回が 9 例（17.0%）であった。

Table 3.2.1.1-1: 第 2 相パート EXP-2、EXP-3 及び EXP-4 の被験者の内訳 (Efficacy Analysis Set)

	EXP-2 (N=23)	EXP-3 (N=17)	EXP-4 (N=53)	Total (N=93)
Subjects Dosed, n (%)	23 (100)	17 (100)	53 (100)	93 (100)
Subjects Ongoing Study Treatment, n (%)	5 (21.7)	1 (5.9)	16 (30.2)	22 (23.7)
Subjects Who Discontinued Study Treatment, n (%)	18 (78.3)	16 (94.1)	37 (69.8)	71 (76.3)
Adverse Event	1 (4.3)	1 (5.9)	5 (9.4)	7 (7.5)
Radiographic progression	13 (56.5)	7 (41.2)	20 (37.7)	40 (43.0)
Withdrawal of consent	1 (4.3)	1 (5.9)	4 (7.5)	6 (6.5)
Physician Decision	2 (8.7)	4 (23.5)	6 (11.3)	12 (12.9)
Death	1 (4.3)	3 (17.6)	2 (3.8)	6 (6.5)
Subjects Ongoing Long-term Follow Up, n (%)	3 (13.0)	5 (29.4)	7 (13.2)	15 (16.1)
Subjects Who Discontinued the Study, n (%)	15 (65.2)	11 (64.7)	30 (56.6)	56 (60.2)
Death	11 (47.8)	9 (52.9)	21 (39.6)	41 (44.1)
Withdrawal of Consent	4 (17.4)	2 (11.8)	9 (17.0)	15 (16.1)

Percentages are based on the number of subjects in the Efficacy Analysis Set.
Source: M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01, Table 14.1.1.4

3.2.1.2 人口統計学的特性及びベースライン特性（EXP-4）

第 2 相パート EXP-4 の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性を Table 3.2.1.2-1 に示す。

年齢の中央値は 56 歳（範囲：33～78 歳）であり、18 歳以上 65 歳未満の年齢グループが最も多かった［39 例（73.6%）］。35 例（66.0%）が女性であり、人種はアジア人が 27 例（50.9%）、白人が 23 例（43.4%）であった。組入れ時の ECOG PS は 1 が 36 例（67.9%）であった。非喫煙者は 36 例（67.9%）であった。

26 例（49.1%）でベースラインの BICR 評価で脳転移が確認され、ROS1-TKI による前治療歴で最も多かったのはクリゾチニブ［45 例（84.9%）］であった。

Table 3.2.1.2-1: 第 2 相パート EXP-2、EXP-3 及び EXP-4 の人口統計学的特性及びベースライン特性 (Efficacy Analysis Set)

	EXP-2 (N=23)	EXP-3 (N=17)	EXP-4 (N=53)	Total (N=93)
Age (years)				
Mean (SD)	54.61 (9.889)	53.71 (9.973)	55.53 (12.588)	54.97 (11.435)
Median	55.00	54.00	56.00	55.00
Min, Max	27.0, 71.0	36.0, 72.0	33.0, 78.0	27.0, 78.0
Age Group, n (%)				
≥ 18 to < 65	20 (87.0)	14 (82.4)	39 (73.6)	73 (78.5)
≥ 65 to < 75	3 (13.0)	3 (17.6)	9 (17.0)	15 (16.1)
≥ 75	0	0	5 (9.4)	5 (5.4)
Sex, n (%)				
Female	15 (65.2)	7 (41.2)	35 (66.0)	57 (61.3)
Male	8 (34.8)	10 (58.8)	18 (34.0)	36 (38.7)
Race, n (%)				
Asian	12 (52.2)	8 (47.1)	27 (50.9)	47 (50.5)
Black or African American	0	0	1 (1.9)	1 (1.1)
White	11 (47.8)	7 (41.2)	23 (43.4)	41 (44.1)
Not Reported or Unknown	0	2 (11.8)	2 (3.8)	4 (4.3)
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	0	0	1 (1.9)	1 (1.1)
Not Hispanic or Latino	23 (100)	15 (88.2)	50 (94.3)	88 (94.6)
Not Reported or Unknown	0	2 (11.8)	2 (3.8)	4 (4.3)
Region, n (%)				
US	9 (39.1)	5 (29.4)	14 (26.4)	28 (30.1)
Asia	9 (39.1)	6 (35.3)	23 (43.4)	38 (40.9)

	EXP-2 (N=23)	EXP-3 (N=17)	EXP-4 (N=53)	Total (N=93)
Europe	2 (8.7)	5 (29.4)	14 (26.4)	21 (22.6)
Other	3 (13.0)	1 (5.9)	2 (3.8)	6 (6.5)
Baseline ECOG Performance Status, n (%)				
0	7 (30.4)	4 (23.5)	17 (32.1)	28 (30.1)
1	16 (69.6)	13 (76.5)	36 (67.9)	65 (69.9)
Smoking Status, n (%)				
Never	17 (73.9)	9 (52.9)	36 (67.9)	62 (66.7)
Former	6 (26.1)	8 (47.1)	16 (30.2)	30 (32.3)
Current	0	0	1 (1.9)	1 (1.1)
Histological Classification, n (%)				
Adenocarcinoma	21 (91.3)	17 (100)	50 (94.3)	88 (94.6)
Squamous	1 (4.3)	0	1 (1.9)	2 (2.2)
Adenosquamous carcinoma	0	0	1 (1.9)	1 (1.1)
Mucoepidermal carcinoma	0	0	1 (1.9)	1 (1.1)
Non-Squamous	1 (4.3)	0	0	1 (1.1)
Disease Stage at Study Entry, n (%)				
IIIB	1 (4.3)	0	1 (1.9)	2 (2.2)
IV	22 (95.7)	17 (100)	52 (98.1)	91 (97.8)
Number of Anatomical Sites with Target Lesions at Baseline, n (%)				
1	12(52.2)	10(58.8)	36(67.9)	58(62.4)
2	9(39.1)	7(41.2)	15(28.3)	31(33.3)
3	2(8.7)	0	2(3.8)	4(4.3)
Number of Target Lesions at Baseline, n (%)				
1	3(13.0)	7(41.2)	22(41.5)	32(34.4)
2	13(56.5)	8(47.1)	22(41.5)	43(46.2)

	EXP-2 (N=23)	EXP-3 (N=17)	EXP-4 (N=53)	Total (N=93)
3	5(21.7)	2(11.8)	7(13.2)	14(15.1)
4	1(4.3)	0	2(3.8)	3(3.2)
5	1(4.3)	0	0	1(1.1)
Brain Metastasis by BICR, n (%)				
Yes	8 (34.8)	7 (41.2)	26 (49.1)	41 (44.1)
No	15 (65.2)	10 (58.8)	27 (50.9)	52 (55.9)
Prior TKI therapy, n (%)				
TKI	23 (100)	17 (100)	53 (100)	93 (100)
Crizotinib	18 (78.3)	17 (100)	45 (84.9)	80 (86.0)
Entrectinib	4 (17.4)	3 (17.6)	7 (13.2)	14 (15.1)
Other	1 (4.3)	14 (82.4)	1 (1.9)	16 (17.2)
Resistance Mutation, n (%)				
Solvent Front	4 (17.4)	6 (35.3)	5 (9.4)	15 (16.1)
Gatekeeper	0	0	1 (1.9)	1 (1.1)
Other	1 (4.3)	2 (11.8)	1 (1.9)	4 (4.3)
Mutation Negative	14 (60.9)	7 (41.2)	39 (73.6)	60 (64.5)
Mutation Status Unknown [1]	4 (17.4)	2 (11.8)	7 (13.2)	13 (14.0)

Age in years is calculated based on the number of years between the informed consent date and the birth date.
ECOG Performance Status (0 = Fully Active to 5 = Dead) is assessed for subjects ≥18 years.
Anatomical sites limited to brain, lung, liver, adrenal, bone, lymph node, and other through medical review.
[1] Mutation Status Unknown includes no sample, QC failure, invalid sample/assay type (i.e. tested before the initial TKI).
Sources: M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01, Table 14.1.3.3 (demographics), Table 14.1.4.3 (baseline disease characterisitcs), Table 14.1.5.3 (prior treatment history), and Table 14.2.1.10.2 (tumor locations and progression)

3.2.2 有効性の結果（EXP-4）

第2相パートのEXP-4の有効性解析対象集団53例における、主要評価項目であるORR（BICR評価）は37.7%（95% CI：24.8、52.1）であった。

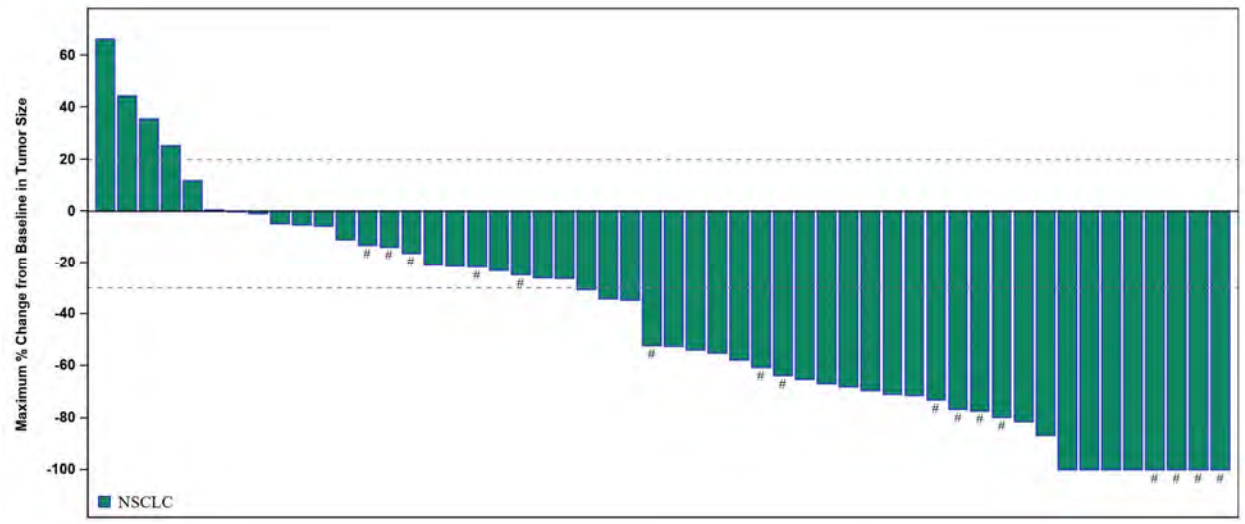
主な副次評価項目の結果を以下に示す。CBR（BICR 評価）は 79.2%（95% CI：65.9、89.2）であった。奏効は早期に認められ、TTR の中央値は 1.81 ヵ月（範囲：1.6～3.6 ヵ月）であった。ベースライン後に画像評価を実施した被験者の多くで、BICR評価により標的病変の縮小がみられ、約40%の被験者で60%以上の縮小が認められた（Figure 3.2.2-1 及び Figure 3.2.2-2）。

DOR、PFS 及び OS の Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ Figure 3.2.2-4、Figure 3.2.2-5 及び Figure 3.2.2-6 に、また投与期間の Swimmer Plot を Figure 3.2.2-3 に示す。DOR の中央値は 14.75 ヵ月（95% CI：7.5、NE）であった。6 ヵ月、9 ヵ月及び 12 ヵ月の時点で奏効が持続している被験者の割合は、それぞれ 75.0%（95% CI：56.0、94.0)）、60.0%（95% CI：38.5、81.5）及び 55.0%（95% CI：33.2、76.8）であった（Kaplan-Meier 法による推定）。PFS の中央値は 9.03 ヵ月（95% CI：6.8、19.6）で、Kaplan-Meier 法を用いて推定した無増悪生存率は、12 ヵ月の時点で 42.5%（95% CI：27.8、57.1）であった。また、OS の中央値は 20.53 ヵ月（95% CI：17.8、NE）であった（Table 2.3-1）。

ベースラインの BICR 評価で測定可能な脳転移が認められた被験者は 13 例であり、これらの被験者での IC-ORR（BICR 評価）は 38.5%（5/13 例）（95% CI：13.9、68.4）、CNS-PFS（BICR 評価）の中央値は 8.44 ヵ月（95% CI：3.4、NE）であった。

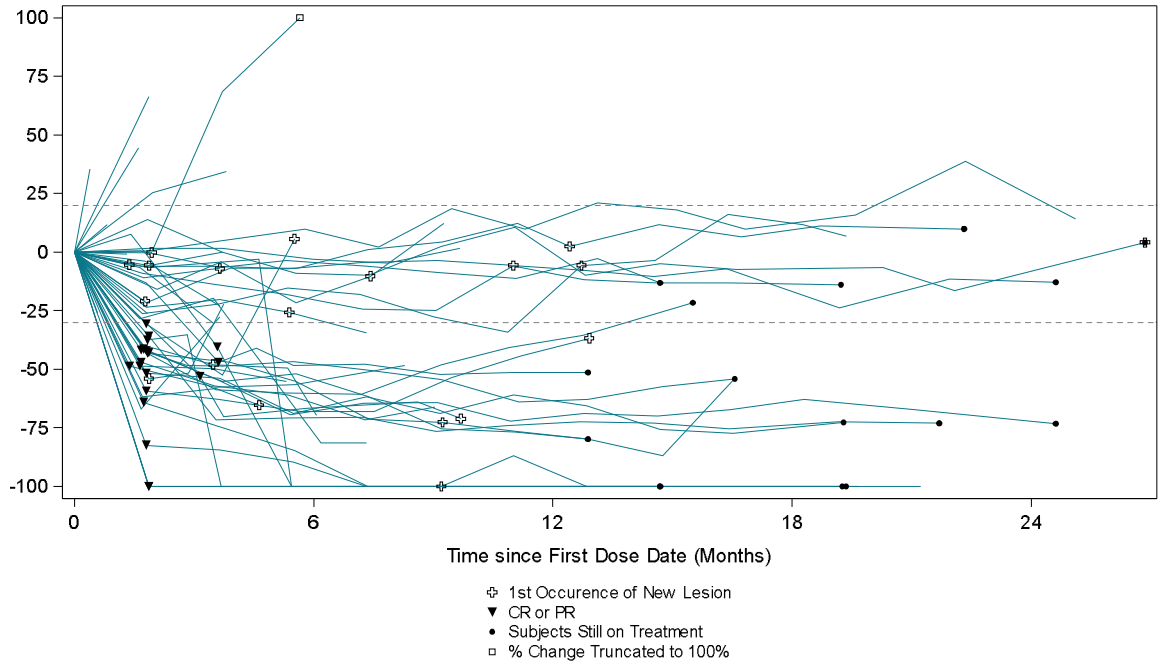
EXP-4の第1相及び第2相パートの統合解析の結果は、第2相パートと同様であった（Table 2.3-1）。

Figure 3.2.2-1: **腫瘍径のベースラインからの最大変化率（BICR 評価）：ROS1-TKI 既治療（1 種類の ROS1-TKI による前治療歴あり、化学療法歴なし）の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-4、53 例）**



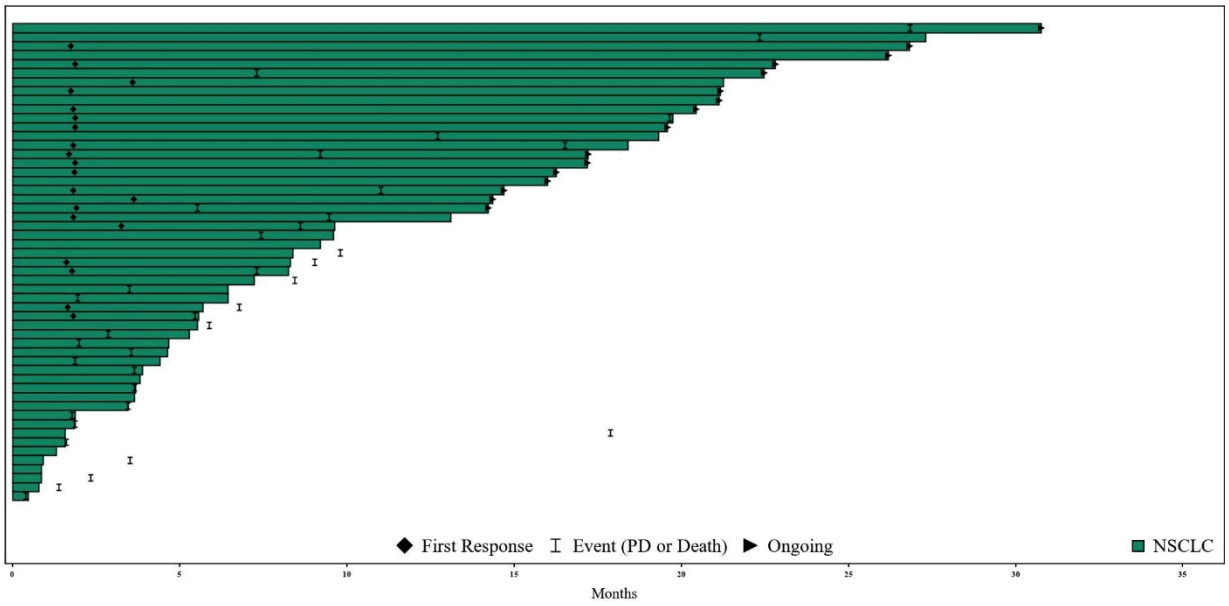
= treatment ongoing
Note: 1 patient discontinued from study treatment before completing any post-baseline scans.
Source: M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01, Figure 14.1.1.1.4

Figure 3.2.2-2: **標的病変の腫瘍径和のベースラインからの変化率の推移（BICR 評価）：ROS1-TKI 既治療（1 種類の ROS1-TKI による前治療歴あり、化学療法歴なし）の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-4、53 例）**



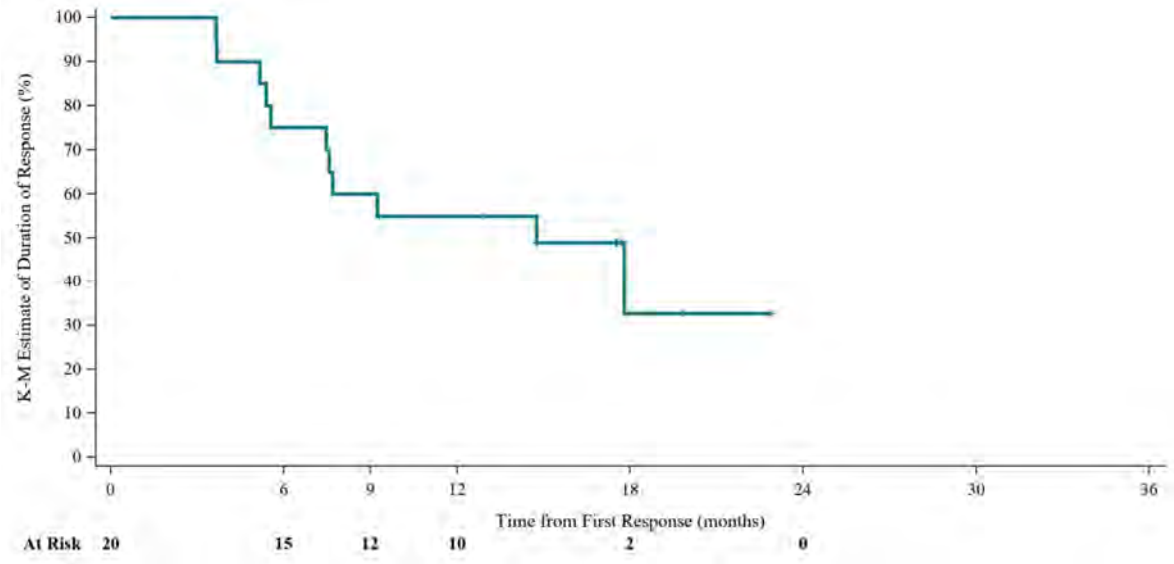
Source: M5.3.5.2-5 TRIDENT-1 P2 Japan Outputs, Figure 14.2.1.4.j

Figure 3.2.2-3: **投与期間の Swimmer Plot：ROS1-TKI 既治療（1 種類の ROS1-TKI による前治療歴あり、化学療法歴なし）の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-4、53 例）**



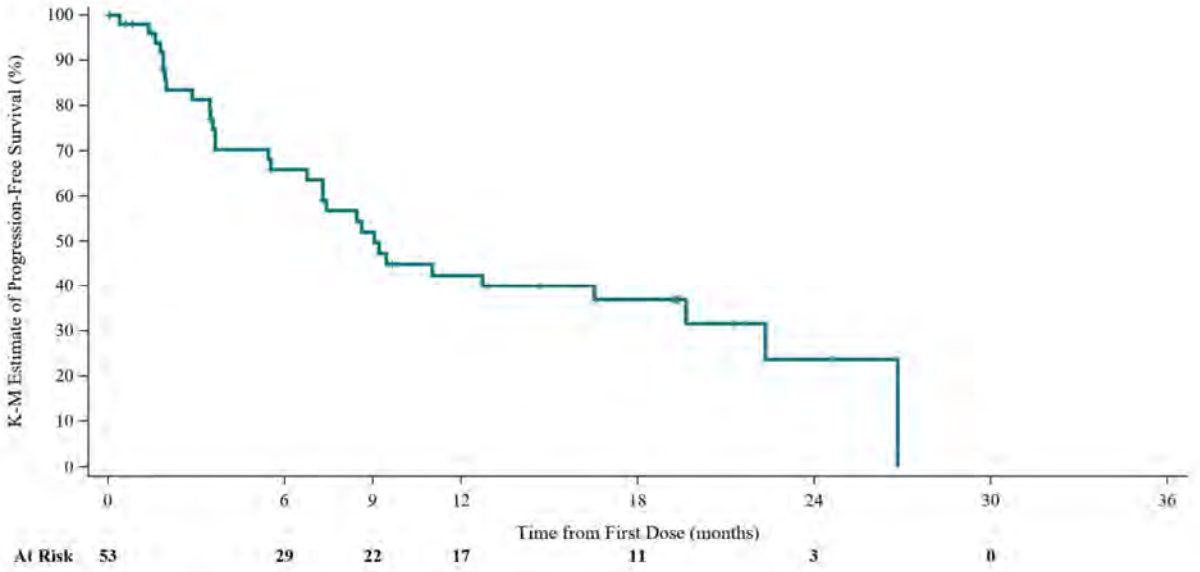
Source: M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01, Figure 14.1.3.1

Figure 3.2.2-4: **DOR（BICR 評価）の Kaplan-Meier 曲線：ROS1-TKI 既治療（1 種類の ROS1-TKI による前治療歴あり、化学療法歴なし）の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-4、奏効例 20 例）**



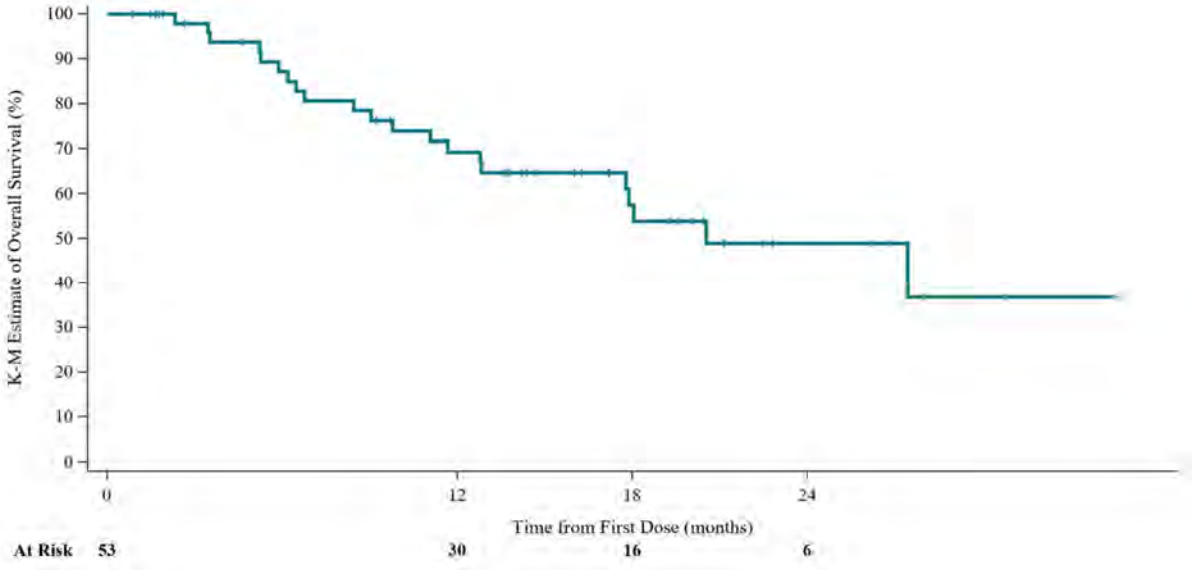
Source: M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01, Figure 14.1.2.1

Figure 3.2.2-5: **PFS（BICR 評価）の Kaplan-Meier 曲線：ROS1-TKI 既治療（1 種類の ROS1-TKI による前治療歴あり、化学療法歴なし）の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-4、53 例）**



Source: M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01, Figure 14.1.2.3

Figure 3.2.2-6: **OS の Kaplan-Meier 曲線：ROS1-TKI 既治療（1 種類の ROS1-TKI による前治療歴あり、化学療法歴なし）の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-4、53 例）**



Source: M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01, Figure 14.1.2.7

3.2.2.1 医師による評価（EXP-4）

第 2 相パートの EXP-4 における、医師による抗腫瘍効果の評価は、M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01、Table 14.2.2.1.2 に示した。

第 2 相パートの EXP-4 の有効性解析対象 53 例における ORR（医師による評価）は、39.6%（95% CI：26.5、54.0）であった。DOR の中央値は 9.43 ヵ月（95% CI：7.3、NE）であった。また PFS の中央値は 9.03 ヵ月（95% CI：3.8、12.9）であった（M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01、Table 14.2.5.1.2）。医師による抗腫瘍効果の評価は、BICR 評価とおおむね一致していた。

3.2.3 部分集団における結果（EXP-4）

第 2 相パートの EXP-4 における、クリゾチニブ及びエヌトレクチニブによる治療歴のある被験者の有効性の結果概要をそれぞれ Table 6-1 及び Table 6-2 に示す。クリゾチニブによる治療歴のある被験者 45 例中 17 例に奏効が認められ、ORR（BICR 評価）は 37.8%（95% CI：23.8、53.5）であった。またエヌトレクチニブによる治療歴のある被験者 7 例中 2 例に奏効が認められ、ORR（BICR 評価）は 28.6%（95% CI：3.7、71.0）であった。

EXP-4 における、Table 1.4.5-1 に示すベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性別のその他の部分集団解析結果（BICR 評価）は、M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01、Table 14.2.1.2.2、Table 14.2.1.3.2、Table 14.2.1.4.2、Table 14.2.1.5.2、Table 14.2.1.6.2、Table 14.2.1.7.2 及び Table 14.2.1.8.2（以上、ORR、DOR、CBR、TTR）、並びに Table 14.2.4.2.2、Table 14.2.4.3.2、Table 14.2.4.4.2、Table 14.2.4.5.2、Table 14.2.4.6.2、Table 14.2.4.7.2 及び Table 14.2.4.8.2（以上 PFS）に示した。同様に OS の部分集団解析結果を Table 14.2.7.2.2、Table 14.2.7.3.2、Table 14.2.7.4.2、Table 14.2.7.5.2、Table 14.2.7.6.2、Table 14.2.7.7.2 及び Table 14.2.7.8.2 に示した。

いずれの部分集団においても特筆すべき差は認められなかった。

3.3 EXP-2（ROS1-TKI 既治療：1 種類の ROS1-TKI による前治療歴及び 1 種類の白金製剤ベースの化学療法による前治療歴あり）

3.3.1 試験対象集団（EXP-2）

3.3.1.1 被験者の内訳（EXP-2）

第 2 相パート EXP-2 の被験者の内訳を Table 3.2.1.1-1 に示す。第 2 相パート EXP-2 の有効性解析対象 23 例中 18 例（78.3%）が治験薬の投与を中止した。治験薬投与中止の主な理由は、疾患進行が 13 例（56.5%）、次いで医師の判断が 2 例（8.7%）であった。また、15 例（65.2%）が試験を中止し、試験中止の理由は死亡が 11 例（47.8%）及び被験者の同意撤回が 4 例（17.4%）であった。

3.3.1.2 人口統計学的特性及びベースライン特性（EXP-2）

第 2 相パート EXP-2 の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性を Table 3.2.1.2-1 に示す。

年齢の中央値は 55 歳（範囲：27～71 歳）であり、18 歳以上 65 歳未満の年齢グループが最も多かった［20 例（87.0%）］。15 例（65.2%）が女性であり、人種はアジア人が 12 例（52.2%）、白人が 11 例（47.8%）であった。組入れ時の ECOG PS は 1 が 16 例（69.6%）であった。非喫煙者は 17 例（73.9%）であった。

8 例（34.8%）でベースラインの BICR 評価で脳転移が確認され、ROS1-TKI による前治療歴で最も多かったのはクリゾチニブ［18 例（78.3%）］であった。

3.3.2 有効性の結果（EXP-2）

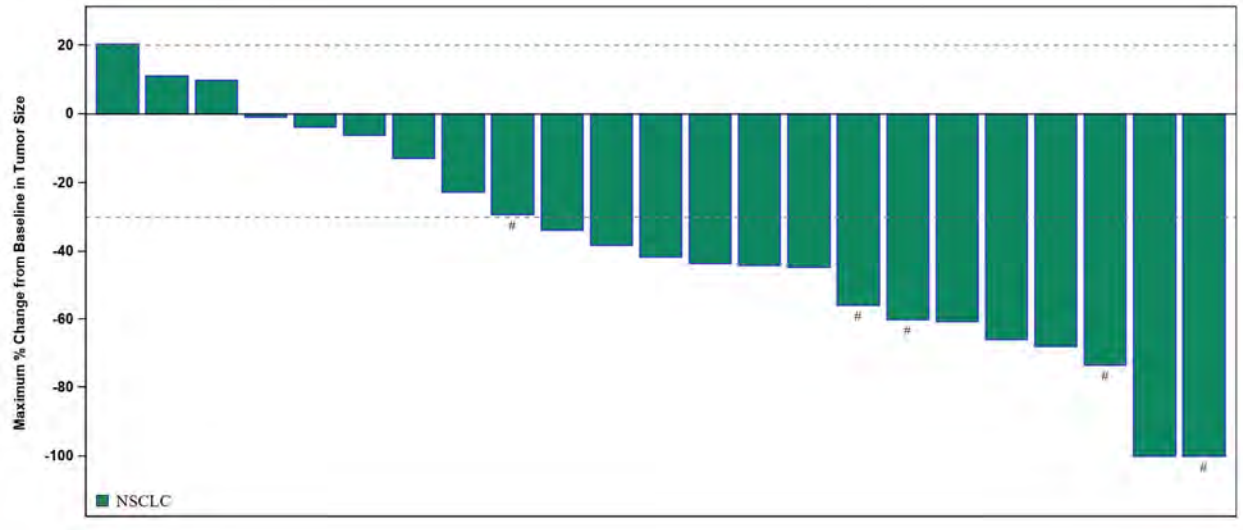
第 2 相パートの EXP-2 の有効性解析対象集団 23 例における、主要評価項目である ORR（BICR 評価）は 43.5%（95% CI：23.2、65.5）であった。

主な副次評価項目の結果を以下に示す。CBR（BICR 評価）は 69.6%（95% CI：47.1、86.8）であった。奏効は早期に認められ、TTR の中央値は 1.79 ヵ月（範囲：1.0～3.7 ヵ月）であった。ベースライン後に画像評価を実施した被験者の多くで BICR 評価により標的病変の縮小がみられ、約 30%の被験者で 60%以上の縮小が認められた（Figure 3.3.2-1 及び Figure 3.3.2-2）。

DOR、PFS 及び OS の Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ Figure 3.3.2-4、Figure 3.3.2-5 及び Figure 3.3.2-6 に、また投与期間の Swimmer Plot を Figure 3.3.2-3 に示す。DOR の中央値は 8.03 ヵ月（95% CI：4.5、NE）であった。PFS の中央値は 5.42 ヵ月（95% CI：3.5、10.5）であった。また、OS の中央値は 22.80 ヵ月（95% CI：9.8、NE）であった（Table 2.3-1）。ベースラインの BICR 評価で測定可能な脳転移が認められた被験者は 4 例であり、これらの被験者での IC-ORR（BICR 評価）は 50.0%（2/4 例）（95% CI：6.8、93.2）、CNS-PFS（BICR 評価）の中央値は未達（95% CI：1.0、NE）であった。

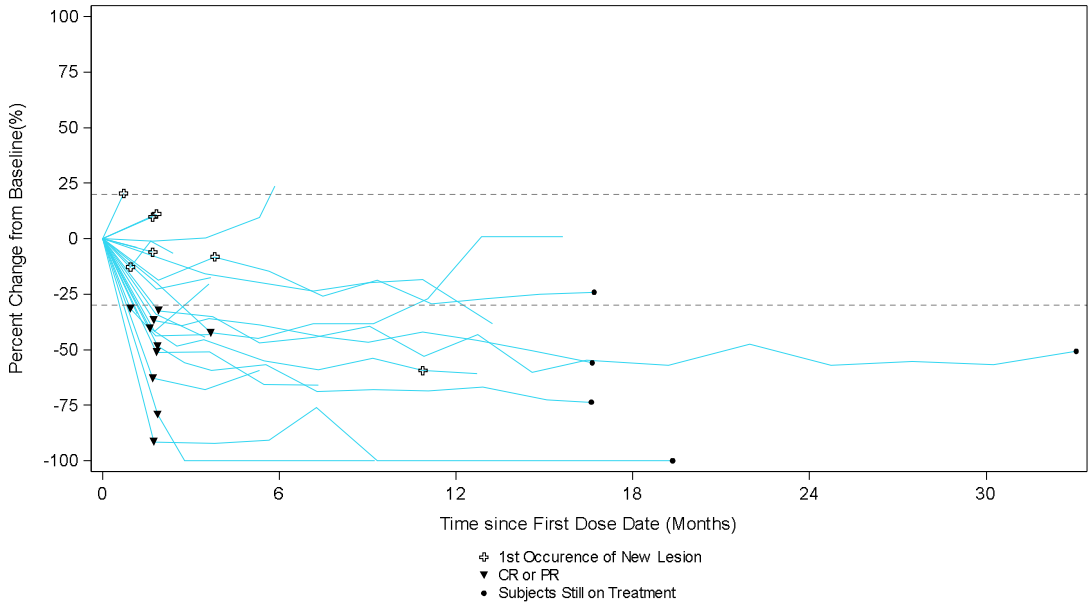
EXP-2 の第 1 相及び第 2 相パートの統合解析の結果は、第 2 相パートと同様であった（Table 2.3-1）。

Figure 3.3.2-1: **腫瘍径のベースラインからの最大変化率（BICR 評価）：ROS1-TKI 既治療（1 種類の ROS1-TKI による前治療歴及び 1 種類の白金製剤ベースの化学療法による前治療歴あり）の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-2、23 例）**



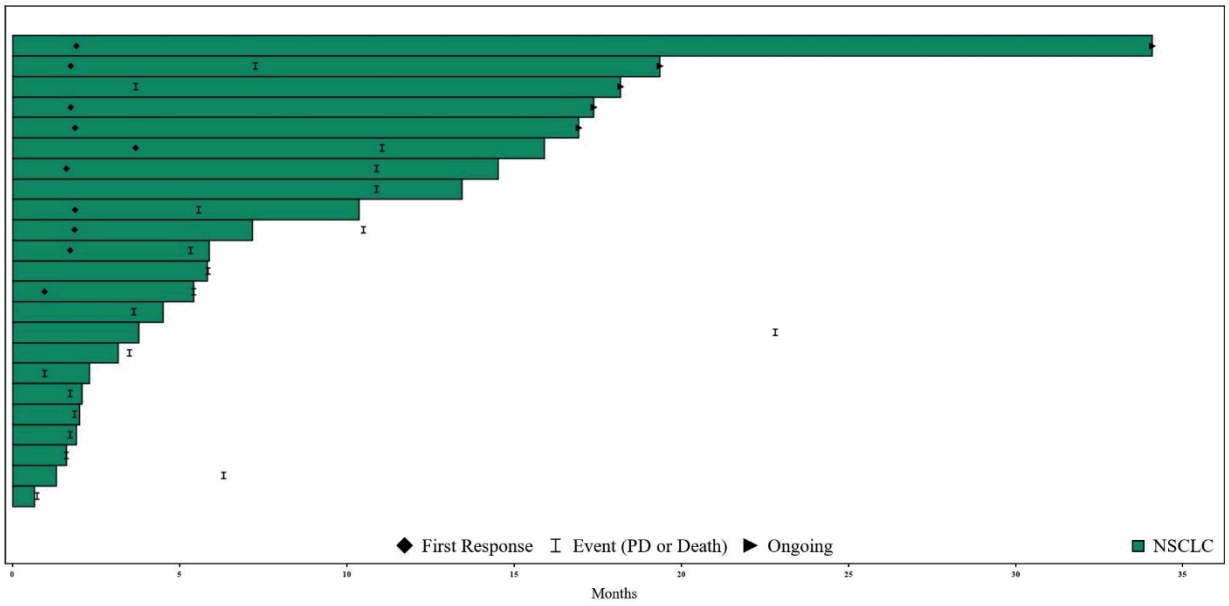
= treatment ongoing
Source: M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01, Figure 14.1.1.1.2

Figure 3.3.2-2: **標的病変の腫瘍径和のベースラインからの変化率の推移（BICR 評価）：ROS1-TKI 既治療（1 種類の ROS1-TKI による前治療歴及び 1 種類の白金製剤ベースの化学療法による前治療歴あり）の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-2、23 例）**



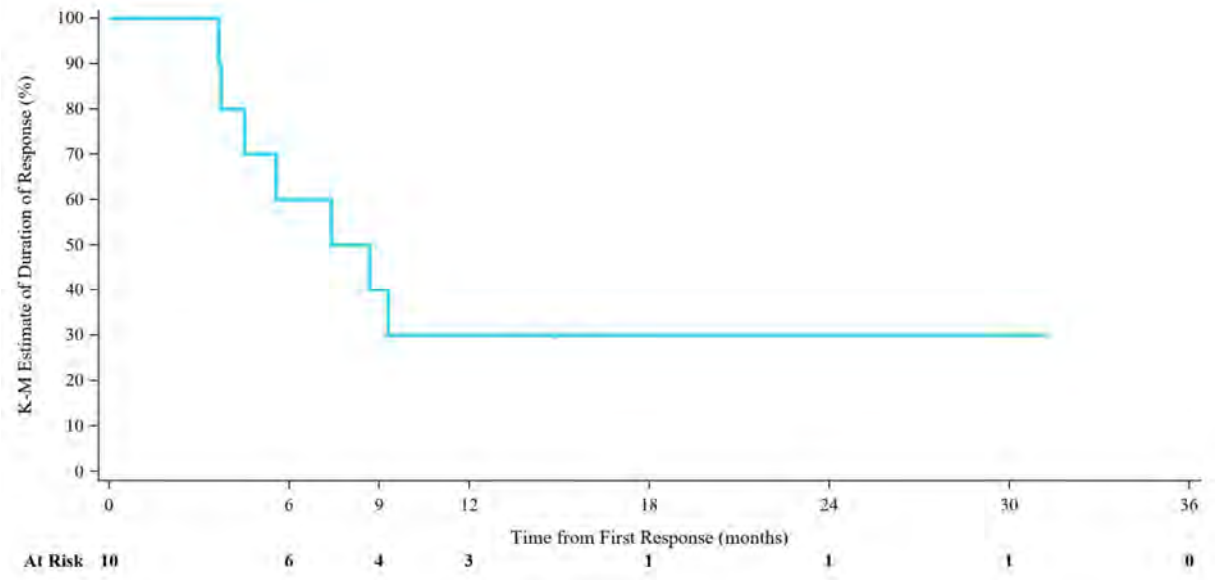
Source: M5.3.5.2-5 TRIDENT-1 P2 Japan Outputs, Figure 14.2.1.2.j

Figure 3.3.2-3: **投与期間の Swimmer Plot：ROS1-TKI 既治療（1 種類の ROS1-TKI による前治療歴及び 1 種類の白金製剤ベースの化学療法による前治療歴あり）の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-2、23 例）**



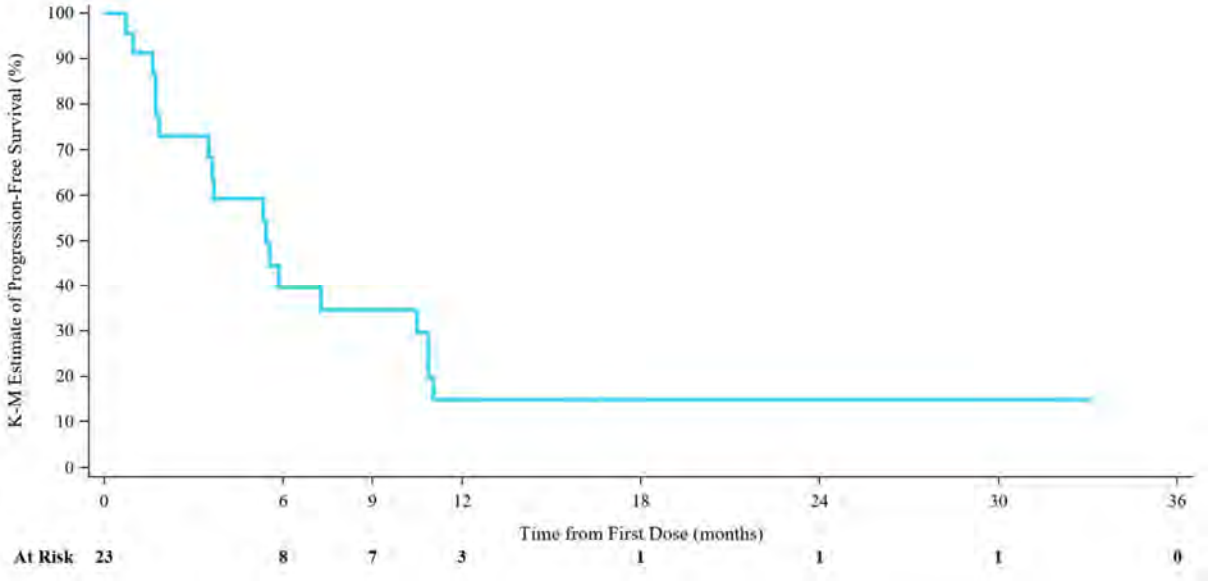
Source: M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01, Figure 14.1.3.1

Figure 3.3.2-4: **DOR（BICR 評価）の Kaplan-Meier 曲線：ROS1-TKI 既治療（1 種類の ROS1-TKI による前治療歴及び 1 種類の白金製剤ベースの化学療法による前治療歴あり）の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-2、奏効例 10 例）**



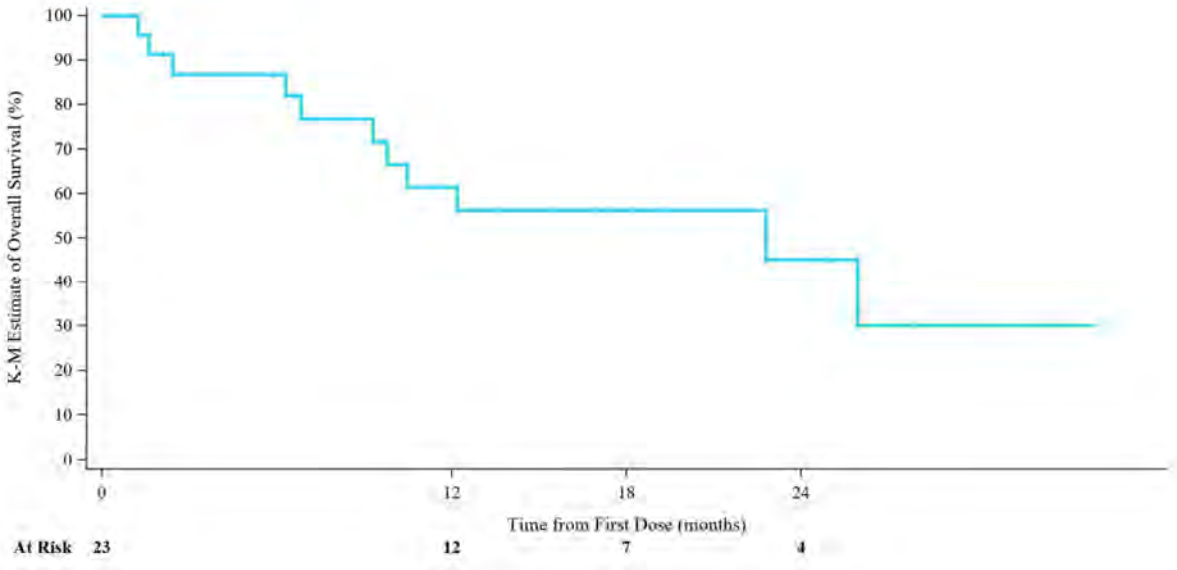
Source: M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01, Figure 14.1.2.1

Figure 3.3.2-5: **PFS（BICR 評価）の Kaplan-Meier 曲線：ROS1-TKI 既治療（1 種類の ROS1-TKI による前治療歴及び 1 種類の白金製剤ベースの化学療法による前治療歴あり）の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-2、23 例）**



Source: M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01, Figure 14.1.2.3

Figure 3.3.2-6: **OS の Kaplan-Meier 曲線：ROS1-TKI 既治療（1 種類の ROS1-TKI による前治療歴及び 1 種類の白金製剤ベースの化学療法による前治療歴あり）の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-2、23 例）**



Source: M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01, Figure 14.1.2.7

3.3.2.1 医師による評価（EXP-2）

第 2 相パートの EXP-2 における、医師による抗腫瘍効果の評価は、M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01、Table 14.2.2.1.2 に示した。

第 2 相パートの EXP-2 の有効性解析対象 23 例における ORR（医師による評価）は、43.5%（95% CI：23.2、65.5）であった。DOR の中央値は 9.20 ヵ月（95% CI：5.5、NE）であった。また PFS の中央値は 5.42 ヵ月（95% CI：3.5、9.2）であった（M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01、Table 14.2.5.1.2）。医師による抗腫瘍効果の評価は、BICR 評価とおおむね一致していた。

3.3.3 部分集団における結果（EXP-2）

第 2 相パートの EXP-2 における、クリゾチニブ及びエヌトレクチニブによる治療歴のある被験者の有効性の結果概要をそれぞれ Table 6-1 及び Table 6-2 に示す。クリゾチニブによる治療歴のある被験者 18 例中 7 例に奏効が認められ、ORR（BICR 評価）は 38.9%（95% CI：17.3、64.3）であった。またエヌトレクチニブによる治療歴のある被験者 4 例中 2 例に奏効が認められ、ORR（BICR 評価）は 50.0%（95% CI：6.8、93.2）であった。

EXP-2 における、Table 1.4.5-1 に示すベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性別のその他の部分集団解析結果（BICR 評価）は、M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01、Table 14.2.1.2.2、Table 14.2.1.3.2、Table 14.2.1.4.2、Table 14.2.1.5.2、Table 14.2.1.6.2、Table 14.2.1.7.2 及び Table 14.2.1.8.2（以上、ORR、DOR、CBR、TTR）、並びに Table 14.2.4.2.2、Table 14.2.4.3.2、Table 14.2.4.4.2、Table 14.2.4.5.2、Table 14.2.4.6.2、Table 14.2.4.7.2 及び Table 14.2.4.8.2（以上 PFS）に示した。同様に OS の部分集団解析結果を Table 14.2.7.2.2、Table 14.2.7.3.2、Table 14.2.7.4.2、Table 14.2.7.5.2、Table 14.2.7.6.2、Table 14.2.7.7.2 及び Table 14.2.7.8.2 に示した。

EXP-2 の部分集団の大部分は、被験者数が 10 例未満であったため、解析結果の解釈には限界がある。

3.4 EXP-3（ROS1-TKI 既治療：2 種類の ROS1-TKI による前治療歴あり、化学療法歴なし）

3.4.1 試験対象集団（EXP-3）

3.4.1.1 被験者の内訳（EXP-3）

第 2 相パート EXP-3 の被験者の内訳を Table 3.2.1.1-1 に示す。第 2 相パート EXP-3 の有効性解析対象 17 例中 16 例（94.1%）が治験薬の投与を中止した。治験薬投与中止の主な理由は、疾患進行が 7 例（41.2%）、医師の判断が 4 例（23.5%）、死亡が 3 例（17.6%）であった。また、11 例（64.7%）が試験を中止し、試験中止の理由は死亡が 9 例（52.9%）及び被験者の同意撤回が 2 例（11.8%）であった。

3.4.1.2 人口統計学的特性及びベースライン特性（EXP-3）

第 2 相パート EXP-3 の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性を Table 3.2.1.2-1 に示す。

年齢の中央値は 54 歳（範囲：36～72 歳）であり、18 歳以上 65 歳未満の年齢グループが最も多かった［14 例（82.4%）］。10 例（58.8%）が男性であり、人種はアジア人が 8 例（47.1%）、白人が 7 例（41.2%）であった。組入れ時の ECOG PS は 1 が 13 例（76.5%）であった。非喫煙者は 9 例（52.9%）であった。7 例（41.2%）でベースラインの BICR 評価で脳転移が確認され、17 例全例にクリゾチニブによる前治療歴があった。

3.4.2 有効性の結果（EXP-3）

第2相パートのEXP-3の有効性解析対象集団17例における、主要評価項目であるORR（BICR評価）は、29.4%（95% CI：10.3、56.0）であった。

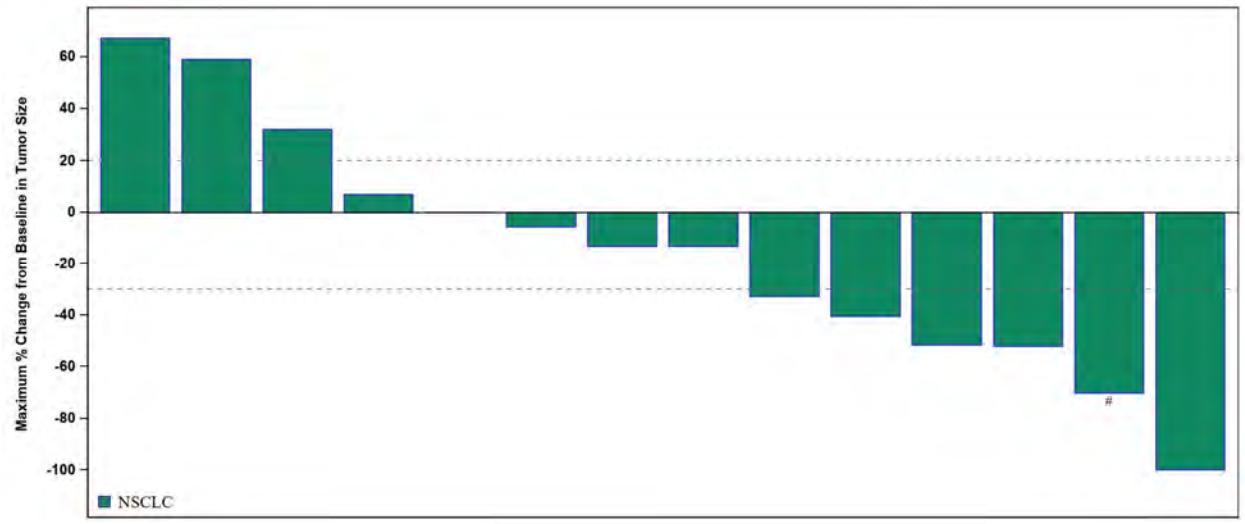
主な副次評価項目の結果を以下に示す。CBR（BICR 評価）は 47.1%（95% CI：23.0、72.2）であった。奏効は早期に認められ、TTR の中央値は 1.87 ヵ月（範囲：1.7～5.6 ヵ月）であった。ベースライン後に画像評価を実施した被験者の多くで BICR 評価により標的病変の縮小がみられ、2 例で 60%以上の縮小が認められた（Figure 3.4.2-1 及び Figure 3.4.2-2）。

DOR、PFS 及び OS の Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ Figure 3.4.2-4、Figure 3.4.2-5 及び Figure 3.4.2-6 に、また投与期間の Swimmer Plot を Figure 3.4.2-3 に示す。DOR の中央値は 7.36 ヵ月（95% CI：3.5、NE）であった。PFS の中央値は 2.56 ヵ月（95% CI：1.3、6.0）であった。また、OS の中央値は 4.93 ヵ月（95% CI：2.4、NE）であった（Table 2.3-1）。

ベースラインの BICR 評価で測定可能な脳転移が認められた被験者は 2 例であり、これらの被験者での IC-ORR（BICR 評価）は 0%（0/2 例）（95% CI：0.0、84.2）、CNS-PFS（BICR 評価）の中央値は 1.79（95% CI：0.8、NE）であった。

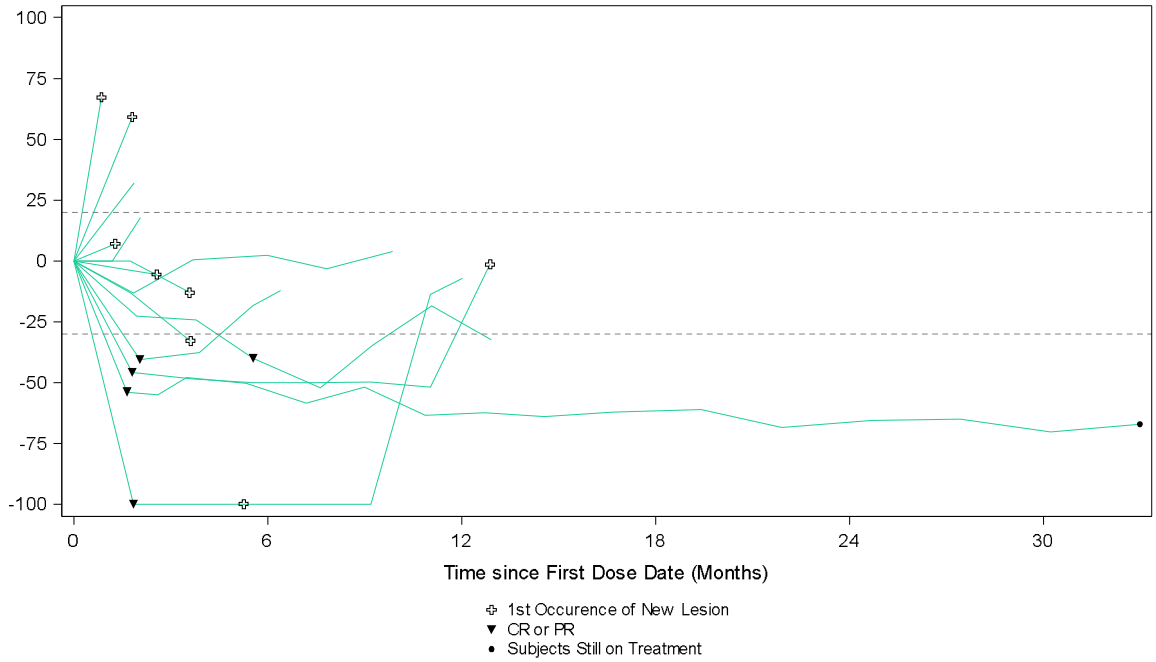
EXP-3の第1相及び第2相パートの統合解析の結果は、第2相パートと同様であった（Table 2.3-1）。

Figure 3.4.2-1: **腫瘍径のベースラインからの最大変化率（BICR 評価）：ROS1-TKI 既治療（2 種類の ROS1-TKI による前治療歴あり、化学療法歴なし）の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-3、17 例）**



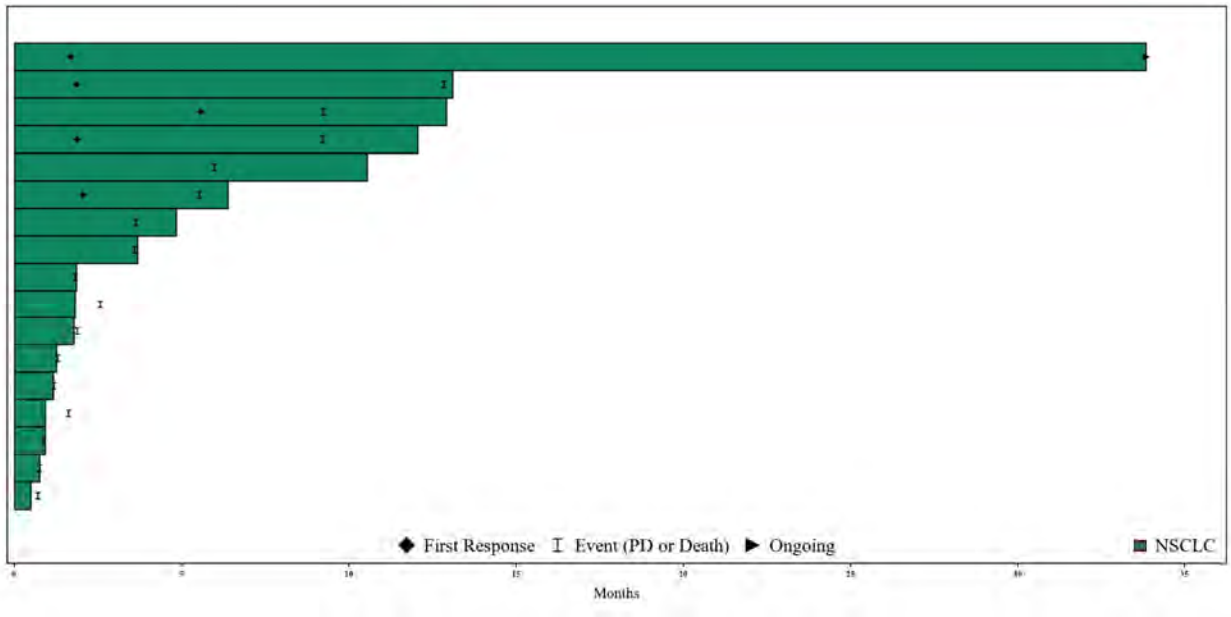
= treatment ongoing
Note: 3 patients discontinued from study treatment before completing any post-baseline scans.
Source: M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01, Figure 14.1.1.1.3

Figure 3.4.2-2: **標的病変の腫瘍径和のベースラインからの変化率の推移（BICR 評価）：ROS1-TKI 既治療（2 種類の ROS1-TKI による前治療歴あり、化学療法歴なし）の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-3、17 例）**



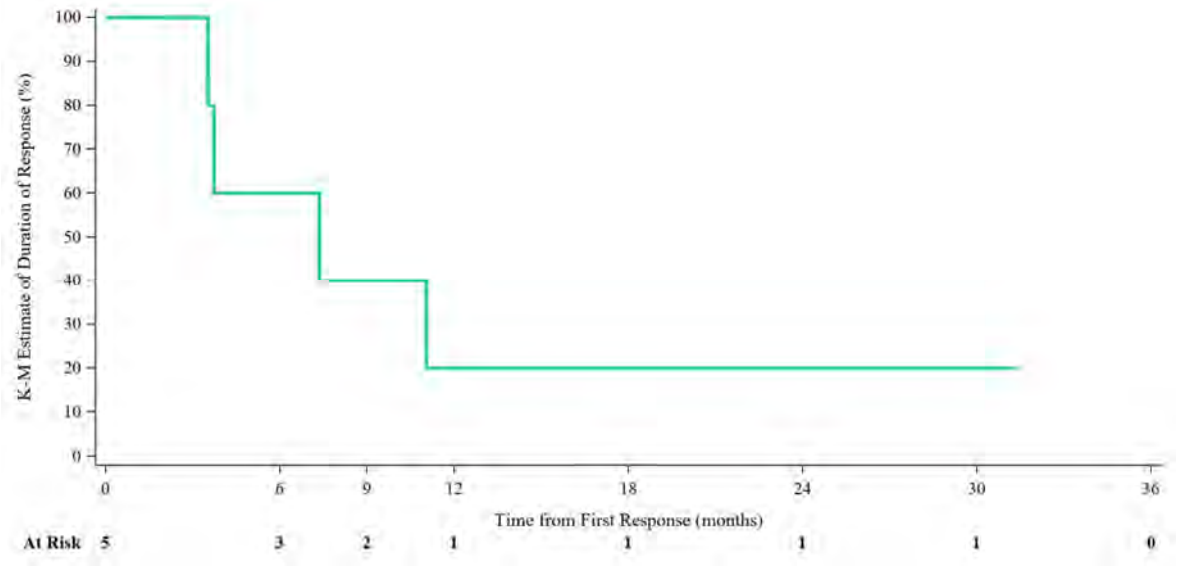
Source: M5.3.5.2-5 TRIDENT-1 P2 Japan Outputs, Figure 14.2.1.3.j

Figure 3.4.2-3: **投与期間の Swimmer Plot：ROS1-TKI 既治療（2 種類の ROS1-TKI による前治療歴あり、化学療法歴なし）の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-3、17 例）**



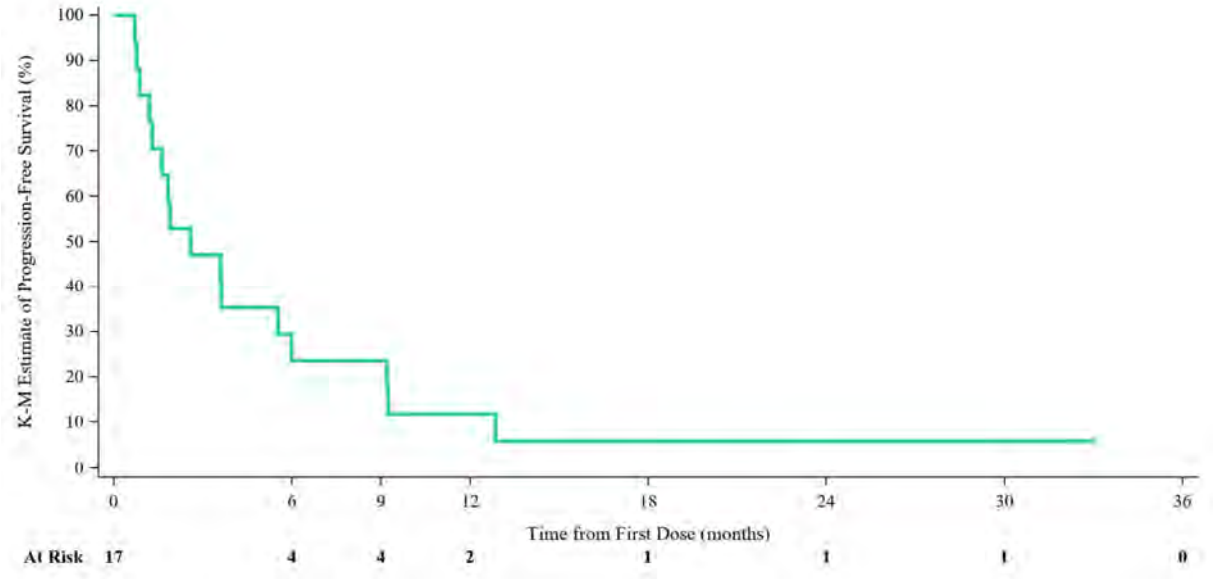
Source: M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01, Figure 14.1.3.1

Figure 3.4.2-4: **DOR（BICR 評価）の Kaplan-Meier 曲線：ROS1-TKI 既治療（2 種類の ROS1-TKI による前治療歴あり、化学療法歴なし）の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-3、奏効例 5 例）**



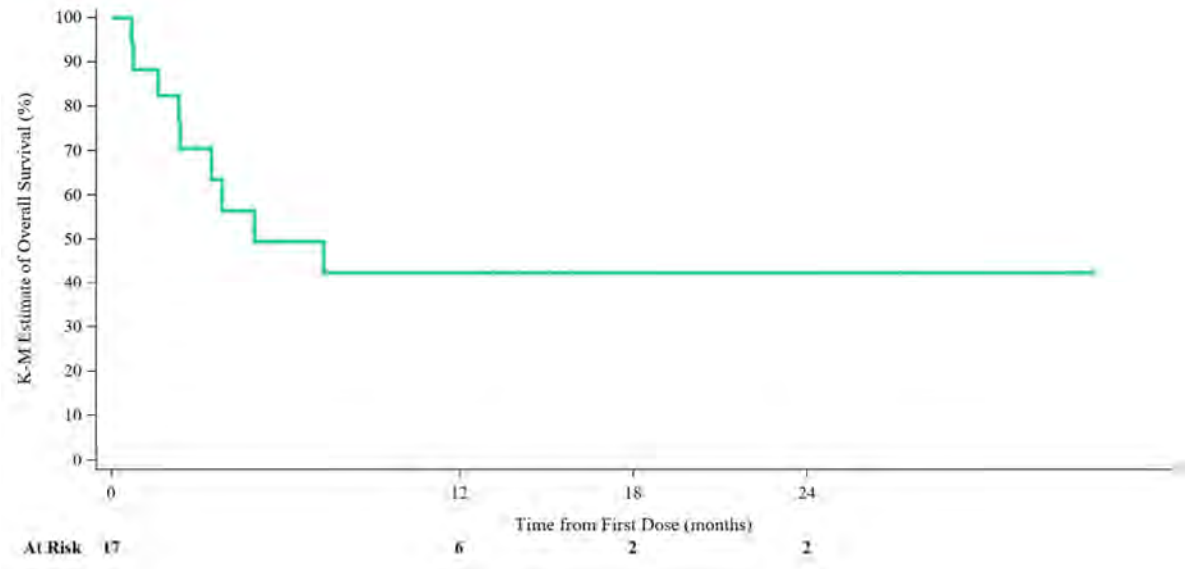
Source: M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01, Figure 14.1.2.1

Figure 3.4.2-5: **PFS（BICR 評価）の Kaplan-Meier 曲線：ROS1-TKI 既治療（2 種類の ROS1-TKI による前治療歴あり、化学療法歴なし）の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-3、17 例）**



Source: M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01, Figure 14.1.2.3

Figure 3.4.2-6: **OS の Kaplan-Meier 曲線：ROS1-TKI 既治療（2 種類の ROS1-TKI による前治療歴あり、化学療法歴なし）の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 2 相パート EXP-3、17 例）**



Source: M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01, Figure 14.1.2.7

3.4.2.1 医師による評価（EXP-3）

第 2 相パートの EXP-3 における、医師による抗腫瘍効果の評価は、M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01、Table 14.2.2.1.2 に示した。

第 2 相パートの EXP-3 の有効性解析対象 17 例における ORR（医師による評価）は、35.3%（95% CI：14.2、61.7）であった。DOR の中央値は 8.26 ヵ月（95% CI：3.5、11.0）であった。また PFS の中央値は 3.58 ヵ月（95% CI：1.6、9.2）であった（M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01、Table 14.2.5.1.2）。医師による抗腫瘍効果の評価は、BICR 評価とおおむね一致していた。

3.4.3 部分集団における結果（EXP-3）

第 2 相パートの EXP-3 における、クリゾチニブ及びエヌトレクチニブによる治療歴のある被験者の有効性の結果概要をそれぞれ Table 6-1 及び Table 6-2 に示す。クリゾチニブによる治療歴のある被験者 17 例中 5 例に奏効が認められ、ORR（BICR 評価）は 29.4%（95% CI：10.3, 56.0）であった。またエヌトレクチニブによる治療歴のある被験者 3 例中 2 例に奏効が認められ、ORR（BICR 評価）は 66.7%（95% CI：9.4、99.2）であった。

EXP-3 における、Table 1.4.5-1 に示すベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性別のその他の部分集団解析結果（BICR 評価）は、M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01、Table 14.2.1.2.2、Table 14.2.1.3.2、Table 14.2.1.4.2、Table 14.2.1.5.2、Table 14.2.1.6.2、Table 14.2.1.7.2 及び Table 14.2.1.8.2（以上、ORR、DOR、CBR、TTR）、並びに Table 14.2.4.2.2、Table 14.2.4.3.2、Table 14.2.4.4.2、Table 14.2.4.5.2、Table 14.2.4.6.2、Table 14.2.4.7.2 及び Table 14.2.4.8.2（以上 PFS）に示した。同様に OS の部分集団解析結果を Table 14.2.7.2.2、Table 14.2.7.3.2、Table 14.2.7.4.2、Table 14.2.7.5.2、Table 14.2.7.6.2、Table 14.2.7.7.2 及び Table 14.2.7.8.2 に示した。

EXP-3 の部分集団の大部分は、被験者数が 10 例未満であったため、解析結果の解釈には限界がある。

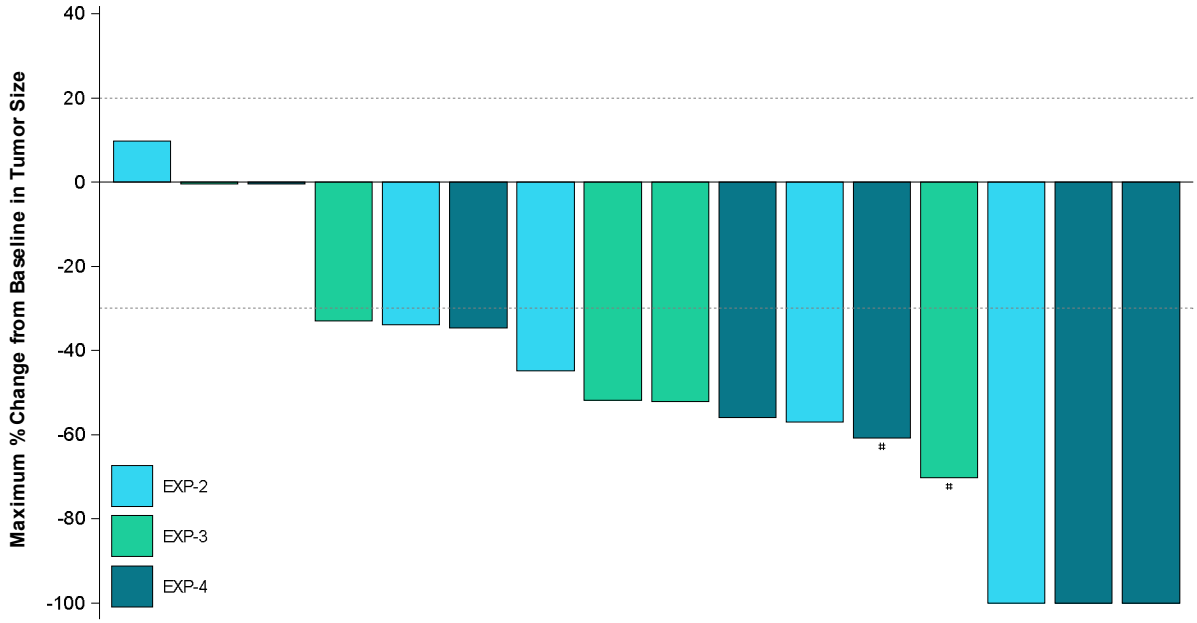
3.5 耐性変異を有する患者での有効性（ROS1-TKI 既治療：EXP-2、EXP-3 及び EXP-4 の併合）

第 2 相パートの EXP-2、EXP-3 及び EXP-4 に組み入れられた ROS1-TKI 既治療の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を併合した解析（93 例）では、15 例にベースライン時に SFM が認められた（Table 3.2.1.2-1）。これらの被験者のうち 8 例で奏効（BICR 評価）が認められ、ORR は 53.3%（95% CI：26.6、78.7）、DOR の中央値は 9.30 ヵ月（95% CI：3.7、17.8）であった（M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01、Table 14.2.1.8.2）。

また第 1 相及び第 2 相パートの EXP-2、EXP-3 及び EXP-4 に組み入れられた ROS1-TKI 既治療の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を併合した解析（100 例）では、17 例にベースライン時に SFM が認められた。これらの被験者のうち 10 例で奏効（BICR 評価）が認められ、ORR は 58.8%（95% CI：32.9、81.6）であった（M5.3.5.3-1 12-month ISE、Table 14.2.1.15）。第 1 相及び第 2 相パ

ートの EXP-2、EXP-3 及び EXP-4 における、腫瘍径のベースラインからの最大変化率の Waterfall Plot を Figure 3.5-1 に示す。

Figure 3.5-1: **腫瘍径のベースラインからの最大変化率の Waterfall Plot（BICR 評価）：ROS1-TKI 既治療の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（第 1 相及び第 2 相パートの EXP-2、EXP-3 及び EXP-4、SFM 17 例）**



1 subject discontinued from study treatment before completing any post-baseline scans.
= treatment ongoing
Source: M5.3.5.3-1 12-month ISE, Figure 14.2.2.2

3.6 患者報告アウトカム

3.6.1 患者報告アウトカム（EXP-1）

回答率

QLQ-C30 及び LC-13 のいずれにおいても、EXP-1 のベースライン、Cycle 6 及び Cycle 12 の回答率（各評価時期において、少なくとも 1 つのドメインでスコアが得られている被験者数を対象被験者数で除した割合）は、それぞれ 100%（63/63 例）、96.2%（51/53 例）及び 89.6%（43/48 例）であった。また EXP-1 の評価可能率（少なくとも 1 つのドメインでスコアが得られている被験者数を受領したフォーム数で除した割合）は全ての評価時期で 100%であった。

QLQ-C30 の GHS/QOL

全体として、EXP-1 における GHS/QOL スコアのベースラインからの変化量の平均値は、各サイクルで経時的に安定していた。

TDD 及び TFI の中央値は Kaplan-Meier 法を用いて推定した。GHS/QOL の TDD の中央値は 25.69 ヵ月であった。大部分の被験者では、注目すべきイベントの悪化は認められず、打ち切り率は高かった。GHS/QOL イベントの悪化が報告された被験者の割合は 38.1%であった。

TFI の中央値は短く 3.71 ヵ月であった。Cycle 6 では、76.0%の被験者で改善又は安定が認められ、30.0%では改善が認められた。Cycle 12 では、65.1%の被験者で改善又は安定が認められ、27.9%では改善が認められた。

GHS/QOL スコアの平均値は、Cycle 6 で 65.3、Cycle 12 で 65.7 であった。

最良効果については、93.5%の被験者が GHS/QOL の安定又は改善を示した。

QLQ-LC13：肺癌モジュール

EXP-1 の大半の被験者において、QLQ-LC13 で評価した多くの症状の安定又は改善が認められ、QLQ-LC13 の主な症状である呼吸困難、咳嗽及び胸痛で改善がみられた。

3.6.2 患者報告アウトカム（EXP-2、EXP-3 及び EXP-4）

ROS1-TKI 既治療の被験者の患者報告アウトカムは、EXP-2、EXP-3 及び EXP-4 の結果を統合して解析した。

回答率

QLQ-C30 及び LC-13 のいずれにおいても、ROS1-TKI 既治療の被験者のベースライン、Cycle 6 及び Cycle 12 の回答率は、それぞれ 98.9%（92/93 例）、96.4%（53/55 例）及び 97.2%（35/36 例）であった。評価可能率は全ての評価時期で 100%であった。

QLQ-C30 の GHS/QOL

全体として、ROS1-TKI 既治療の被験者における GHS/QOL スコアのベースラインからの変化量の平均値は、各サイクルで経時的に安定していた。

GHS/QOL の TDD の中央値は 19.15 ヵ月であった。大部分の被験者では、注目すべきイベントの悪化は認められず、打ち切り率は高かった。GHS/QOL イベントの悪化が報告された被験者の割合は 36.6%であった。

TFI の中央値は 4.70 ヵ月であった。Cycle 6 では、75.5%の被験者で改善又は安定が認められ、18.9%では改善が認められた。Cycle 12 では、71.4%の被験者で改善又は安定が認められ、20.0%では改善が認められた。

GHS/QOL スコアの平均値は、Cycle 6 で 59.6、Cycle 12 で 63.8 であった。

最良効果については、96.3%の被験者が GHS/QOL の安定又は改善を示した。

QLQ-LC13：肺癌モジュール

ROS1-TKI 既治療の被験者の大半の被験者において、QLQ-LC13 で評価した多くの症状の安定又は改善が認められ、QLQ-LC13 の主な症状である呼吸困難、咳嗽及び胸痛で改善がみられた。

3.7 日本人部分集団での有効性

3.7.1 日本人被験者

2022 年 12 月 19 日のデータカットオフ時点で、日本人被験者は日本人 Lead-in コホートの 6 例を含め、合計で 15 例（EXP-1：0 例、EXP-2：5 例、EXP-3：4 例、EXP-4：2 例、EXP-5：[redacted] 例、EXP-6：[redacted] 例）が本試験に組み入れられ、Repotrectinib の投与を受け、そのうち 11 例が ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者であった。EXP-2 の 1 例及び EXP-3 の 3 例が画像診断で疾患進行が確認されたため治験薬の投与を中止し、このうち EXP-3 の 2 例が原疾患の進行による死亡のため、試験を中止した。

またデータカットオフ以降に、EXP-1 に 2 例が組み入れられ、合計で 17 例が Repotrectinib の投与を受けている。

3.7.2 日本人被験者での有効性

日本人 Lead-in コホートを含む第 2 相パートの ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホートに組み入れられ、Repotrectinib が投与された日本人被験者 11 例のうち、有効性の解析対象となったのは EXP-2 の 2 例及び EXP-3 の 1 例であった。このうち EXP-2 及び EXP-3 の各 1 例で PR（BICR 評価）が認められ、EXP-2 のもう 1 例の BOR も SD であった（M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01、Listing 16.2.6.1 及び Listing 16.2.6.4）。

また、データカットオフ時点でフォローアップ期間が規定未満であったため有効性の解析対象とならなかったものの、更に EXP-2 の 1 例及び EXP-4 の 1 例で PR（BICR 評価）が認められた。

有効性の解析対象となった日本人被験者数は上記のとおり 3 例と限られていたが、ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホートに組み入れられ、Repotrectinib が投与された日本人被験者において、EXP-2 の 5 例中 3 例、EXP-3 の 4 例中 2 例、EXP-4 の 2 例中 2 例で標的病変の縮小がみられた。

データカットオフ以降に EXP-1 に組み入れられた日本人 2 例について、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点のデータスナップショットで、BICR 評価は得られていないものの、医師による評価で 2 例とも PR が確認されており、いずれの被験者も投与継続中である（M5.3.5.2-5 TRIDENT-1 P2 Japan Outputs、Listing 16.2.1.1.2.1 及び Listing 16.2.6.2.1）。

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

4.1 臨床試験での用法・用量の設定根拠

第 1 相パート（1a～1c）より得られた予備的な結果（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に基づき、RP2D を決定した。詳細は、M5.3.5.2-1 TRIDENT-1 P1 CSR、11.4 項に示した。

被験者は、40～240 mg QD 又は 160～200 mg BID の用量範囲で Repotrectinib の投与を受けた。第 1 相パートにおいて、Repotrectinib はおおむね安全であり、忍容性は良好であった。最も多くみられた TEAE は、浮動性めまいで 89 例中 54 例（60.7%）に認められたが、大多数は Grade 1（54 例中 45 例、83.3%）及び 2（54 例中 7 例、13.0%）であり、多くが投与開始後 14 日以内に発現した（54 例中 36 例、66.7%）。DLT は、160 mg BID コホートで 2 例（Grade 3 の呼吸困難及び低酸素症、Grade 3 の浮動性めまい）、240 mg QD コホートで 1 例（Grade 3 の浮動性めまい）、合計 3 例に認められた。Grade 3 の浮動性めまいはいずれも投与開始後 14 日以内の発現であり、TEAE の早期発現を抑えるため、用量調節コホート（160 mg QD を 7 日間投与した後、160 mg BID で投与）を設けたところ、本コホートに組み入れられた 8 例は DLT を発現しなかった。用量漸増パートにおいて、MTD は特定されなかった。

予備的な有効性解析の結果、ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC 及び NTRK 融合遺伝子陽性の進行固形癌患者において、40～240 mg QD 及び 160～200 mg BID の用量範囲全体で、抗腫瘍効果が認められた。ROS1-TKI 既治療の NSCLC 患者では、160 mg QD 以上のコホート及び 160 mg QD 未満のコホートで ORR はそれぞれ 55%（11 例中 6 例）及び 14%（7 例中 1 例）であった。ROS1-TKI 未治療の NSCLC 患者では、全てのコホートで臨床活性が認められたが、160 mg QD 以上のコホートでの ORR が最も高かった（83%）。

また PK/PD の統合解析によるシミュレーションの結果、160 mg QD から 160 mg BID に漸増することで効果的な曝露が得られることが示された。さらに PK 解析及び E-R 解析の結果から、Repotrectinib の PK に対する食事の影響はわずかであり、臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性が低いことが示唆されたことから、第 2 相パートでは、食事に関係なく Repotrectinib を投与することとした。

これらの結果を踏まえ、Repotrectinib の RP2D は以下のとおり決定された。

- 最初の 14 日間は 160 mg QD 投与し、次の基準を全て満たしている場合は、160 mg BID 投与への増量を可能とした。
  - Grade 3 以上の治験薬と関連のある有害事象が認められない
  - 管理不能の Grade 2 以上の浮動性めまい、運動失調又は錯感覚が認められない
  - Grade 3 以上の臨床的に重要な臨床検査値異常が認められない

4.2 本承認申請における推奨用法・用量の設定根拠

本承認申請の推奨用法・用量は、ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC における Repotrectinib の有効性及び安全性を検討した TRIDENT-1 試験、PPK 及び E-R 解析の結果より選択した。

3 項に示したとおり、ROS1-TKI 未治療及び既治療の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC に対して高い ORR 及び持続的な抗腫瘍効果が示された。さらに脳転移や耐性変異を有する被験者に対しても臨床的に意味のあるベネフィットが示された。また Repotrectinib を投与した被験者で報告された有害事象はおおむね管理可能であり、Repotrectinib は忍容可能な安全性プロファイルを示した（M2.7.4、2 項）。

日本人被験者においては、得られたデータに限りがあるものの一定の有効性が示され（3.7.2 項）、安全性も全体集団と大きな違いはなかった（M2.7.4、5.2 項）。

Repotrectinib の PK は、一次吸収、自己誘導を反映した非線形消失のある 2-コンパートメントモデルにより適切に記述された（M2.7.2、3.2 項）。PK シミュレーションでは、Repotrectinib 160 mg を QD 投与したときの定常状態の AUC が、CYP3A4 の自己誘導により初回投与時の約 1/2 に減少することが示された（M2.7.2、3.8 項）。CYP3A4 の自己誘導による曝露量の低下を補い、治療期間を通して Repotrectinib の効果的な曝露量を維持するため、160 mg の QD 投与 14 日後に BID 投与に増量する用法・用量が推奨される。また、最もよくみられた TEAE である浮動性めまいは、おおむね投与後最初の 14 日間で発現した。14 日で増量を実施することにより、浮動性めまい等の中枢神経系関連の有害事象の管理が可能となる。

E-R 解析の結果から、用量の増加に伴い、より良好な有効性（ORR 及び PFS）を示し、有害事象（Grade 2 以上の浮動性めまい、Grade 2 以上の神経学的有害事象及び休薬又は減量に至った TEAE）のリスクが増加することが予測された（M2.7.2、3.7 項）。有効性は 160 mg QD/BID でプラトーに達すると考えられた。160 mg QD/BID の用法・用量では、160 mg QD と比較して奏効の達成確率及び PFS の確率が高く、有害事象の増加はわずかでリスクは管理可能であった。

以上より、ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC に対する Repotrectinib の用法・用量（案）として、Repotrectinib 160 mg QD で 14 日間投与後、160 mg BID で投与（患者の状態により適宜減量）することが推奨される。

5 効果の持続、耐薬性

2022 年 12 月 19 日データカットオフの結果から、TRIDENT-1 試験の第 2 相パートに組み入れられた ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者 313 例中 146 例（46.6%）が治験薬の投与を継続中で、166 例（53.0%）が投与を中止した。治験薬投与中止の主な理由は、疾患進行が 86 例（27.5%）、次いで医師の判断が 34 例（10.9%）であった（2.1 項）。コホート別では、疾患進行による治験薬の投与中止が 22.2%～56.5%で、有害事象による投与中止は 4.3%～11.1%であった（3.1.1.1 項及び 3.2.1.1 項）。

第 1 相パートと第 2 相パートの統合解析の EXP-1 及び EXP-4 における投与期間の中央値はそれぞれ 17.38 ヵ月（範囲：0.8～66.6 ヵ月）及び 8.26 ヵ月（範囲：0.5～30.8 ヵ月）であり、Repotrectinib は長期投与が可能であることが示唆された（M5.3.5.3-1 12-month ISE、Table 14.1.6.2 及び Table 14.1.6.3）。

また第 2 相パートの TKI 未治療及び TKI 既治療の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者の大部分で、EORTC QLQ-C30 の GHS/QOL 及び EORTC QLQ-LC13 の症状（呼吸困難、咳嗽及び胸痛）について、Cycle 6 及び Cycle 12 で安定又は改善が認められ、本剤の忍容性が示唆された（3.6 項）。

Repotrectinib 投与後の最初の腫瘍評価からのフォローアップ期間が 6 ヵ月以上（2022 年 6 月 20 日データカットオフ）及び 12 ヵ月以上（2022 年 12 月 19 日データカットオフ）の主な有効性の比較を、EXP-1 及び EXP-4 について Table 5-1 に示す。フォローアップ期間が 12 ヵ月以上の有効性の結果は、

フォローアップ期間が 6 ヵ月以上の結果と同様であり、これらのデータから Repotrectinib の持続的な効果が示された。

また単群試験であるため PFS 及び OS の解釈は限定的であるが、これらの副次評価項目でも Repotrectinib の有効性を裏付ける持続が認められた。

Table 5-1: **フォローアップ期間 6 ヵ月以上及び 12 ヵ月以上における、主な有効性の結果（BICR 評価）の比較（第 2 相パート EXP-1 及び EXP-4）(Efficacy Analysis Set)**

	フォローアップ期間 6 ヵ月以上 2022 年 6 月 20 日データカットオフ		フォローアップ期間 12 ヵ月以上 2022 年 12 月 19 日データカットオフ	
	EXP-1 (N=63)	**EXP-4 (N=53)**	**EXP-1 (N=63)**	**EXP-4 (N=53)**
ORR, n (%) [95% CI]	49 (77.8) [65.5, 87.3]	20 (37.7) [24.8, 52.1]	49 (77.8) [65.5, 87.3]	20 (37.7) [24.8, 52.1]
CR, n (%)	4 (6.3)	3 (5.7)	7 (11.1)	3 (5.7)
PR, n (%)	45 (71.4)	17 (32.1)	42 (66.7)	17 (32.1)
Median Time to Response, months (range)	1.84 (0.9, 5.5)	1.82 (1.6, 3.6)	1.84 (0.9, 5.6)	1.81 (1.6, 3.6)
DOR				
Events, n (%)	7 (14.3)	8 (40.0)	10 (20.4)	11 (55.0)
Median DOR, months (95% CI)	NE	17.81 (7.6, NE)	NE (25.6, NE)	14.75 (7.5, NE)
DOR Landmark Analyses				
DOR ≥ 6 months	91.5 (83.5, 99.5)	78.8 (60.3, 97.3)	91.5 (83.6, 99.5)	75.0 (56.0, 94.0)
DOR ≥ 9 months	89.3 (80.3, 98.2)	59.1 (35.3, 82.9)	89.4 (80.6, 98.2)	60.0 (38.5, 81.5)
DOR ≥ 12 months	89.3 (80.3, 98.2)	59.1 (35.3, 82.9)	85.0 (74.8, 95.3)	55.0 (33.2, 76.8)
CBR (CR + PR + SD)				
n (%)	60 (95.2)	44 (83.0)	60 (95.2)	42 (79.2)
95% CI	86.7, 99.0	70.2, 91.9	86.7, 99.0	65.9, 89.2
PFS				
Events, n (%)	15 (23.8)	26 (49.1)	18 (28.6)	31 (58.5)
Median PFS, months (95% CI)	NE	9.20 (7.4, NE)	NE (27.4, NE)	9.03 (6.8, 19.6)
PFS Landmark Analyses				
PFS ≥ 6 months	89.8 (82.0, 97.5)	69.6 (56.3, 83.0)	89.8 (82.0, 97.5)	66.0 (52.4, 79.6)
PFS ≥ 9 months	80.8 (70.6, 91.0)	56.9 (42.0, 71.8)	81.0 (70.9, 91.1)	52.0 (37.4, 66.6)
PFS ≥ 12 months	79.0 (68.4, 89.6)	45.7 (30.2, 61.2)	75.6 (64.5, 86.8)	42.5 (27.8, 57.1)
OS				

	フォローアップ期間 6 ヵ月以上 2022 年 6 月 20 日データカットオフ		フォローアップ期間 12 ヵ月以上 2022 年 12 月 19 日データカットオフ	
	EXP-1 (N=63)	**EXP-4 (N=53)**	**EXP-1 (N=63)**	**EXP-4 (N=53)**
Events, n (%)	5 (7.9)	15 (28.3)	10 (15.9)	21 (39.6)
Median OS, months (95% CI)	NE	20.53(17.9, NE)	NE	20.53 (17.8, NE)

Sources: M5.3.5.2-3 TRIDENT-1 P2 CSR, Table 14.2.1.1.1 (overall response), Table 14.2.4.1.1 (PFS), Table 14.2.7.1.1 (OS), Table 14.2.1.1.2 (overall response), Table 14.2.4.1.2 (PFS), Table 14.2.7.1.2 (OS)
Sources: M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01, Table 14.2.1.1.1 (overall response), Table 14.2.4.1.1 (PFS), Table 14.2.7.1.1 (OS), Table 14.2.1.1.2 (overall response), Table 14.2.4.1.2 (PFS), Table 14.2.7.1.2 (OS)

6 付録

Table 6-1: 第 2 相パート EXP-2～EXP-4 における、クリゾチニブによる治療歴のある被験者の主な有効性の結果（BICR 評価） (Efficacy Analysis Set)

	EXP-2 (N=18)	EXP-3 (N=17)	EXP-4 (N=45)	Total (N=80)
BOR, n (%)				
CR	0	1 (5.9)	1 (2.2)	2 (2.5)
PR	7 (38.9)	4 (23.5)	16 (35.6)	27 (33.8)
SD	6 (33.3)	3 (17.6)	19 (42.2)	28 (35.0)
PD	4 (22.2)	6 (35.3)	7 (15.6)	17 (21.3)
NE	1 (5.6)	3 (17.6)	2 (4.4)	6 (7.5)
ORR (CR + PR), n (%)	7 (38.9)	5 (29.4)	17 (37.8)	29 (36.3)
(95% CI)	17.3, 64.3	10.3, 56.0	23.8, 53.5	25.8, 47.8
CBR (CR + PR + SD), n (%)	13 (72.2)	8 (47.1)	36 (80.0)	57 (71.3)
(95% CI)	46.5, 90.3	23.0, 72.2	65.4, 90.4	60.0, 80.8
TTR (months)				
Median (Min, Max)	1.74 (1.0, 1.9)	1.87 (1.7, 5.6)	1.81 (1.6, 3.6)	1.81 (1.0, 5.6)
DOR (months)				
Median (95% CI)	9.30 (5.6, NE)	7.36 (3.5, NE)	9.23 (5.6, NE)	9.23 (7.4, 17.8)
Min, Max	4.5, 31.2+	3.5, 31.3+	3.6, 17.8	3.5, 31.3+
Landmark Analysis of DOR Survival Probability by KM (95% CI)				
≥ 6 Months	71.4 (38.0, 100.0)	60.0 (17.1, 100.0)	70.6 (48.9, 92.2)	69.0 (52.1, 85.8)
≥ 9 Months	57.1 (20.5, 93.8)	40.0 (0.0, 82.9)	52.9 (29.2, 76.7)	51.7 (33.5, 69.9)
≥ 12 Months	42.9 (6.2, 79.5)	20.0 (0.0, 55.1)	47.1 (23.3, 70.8)	41.1 (23.1, 59.1)
≥ 18 Months	42.9 (6.2, 79.5)	20.0 (0.0, 55.1)	NE	24.7 (1.6, 47.7)
≥ 24 Months	42.9 (6.2, 79.5)	20.0 (0.0, 55.1)	NE	24.7 (1.6, 47.7)
Follow-Up Time (Months)				
Median	14.92	31.34	17.51	17.51

Abbreviations: BOR = best overall response; CBR = clinical benefit rate; CR = complete response; DOR = duration of response; KM = Kaplan-Meier; NE = not evaluable; ORR = objective response rate; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease; TTR = time to response; + = censored.
Notes: TKI-Pretreated Subjects includes expansion cohorts EXP-2, EXP-3, and EXP-4. Percentages are based on the number of subjects in the Efficacy Analysis set, with the exception of DOR. DOR is only calculated for the subgroup of subjects with a confirmed objective tumor response (PR or CR). CR/PR must be confirmed with a repeat radiological assessment ≥ 4 weeks immediately after first reported CR/PR. 95% CIs for ORR and CBR are based on the Clopper-Pearson Exact method. Survival probabilities by KM will be calculated using the Greenwood variance estimate. Subjects with missing subgroup are not included in the analysis.
Source: M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01, Table 14.2.1.9.1

Table 6-2: **第 2 相パート EXP-2～EXP-4 における、エヌトレクチニブによる治療歴のある被験者の主な有効性の結果（BICR 評価） (Efficacy Analysis Set)**

	EXP-2 (N=4)	EXP-3 (N=3)	EXP-4 (N=7)	Total (N=14)
BOR, n (%)				
CR	1 (25.0)	0	1 (14.3)	2 (14.3)
PR	1 (25.0)	2 (66.7)	1 (14.3)	4 (28.6)
SD	0	1 (33.3)	3 (42.9)	4 (28.6)
PD	1 (25.0)	0	1 (14.3)	2 (14.3)
NE	1 (25.0)	0	1 (14.3)	2 (14.3)
ORR (CR + PR), n (%)	2 (50.0)	2 (66.7)	2 (28.6)	6 (42.9)
(95% CI)	6.8, 93.2	9.4, 99.2	3.7, 71.0	17.7, 71.1
CBR (CR + PR + SD), n (%)	2 (50.0)	3 (100)	5 (71.4)	10 (71.4)
(95% CI)	6.8, 93.2	29.2, 100.0	29.0, 96.3	41.9, 91.6
TTR (months)				
Median (Min, Max)	2.78 (1.9, 3.7)	1.86 (1.7, 2.0)	1.81 (1.7, 1.9)	1.87 (1.7, 3.7)
DOR (months)				
Median (95% CI)	5.55 (3.7, NE)	NE (3.5, NE)	NE	NE (3.7, NE)
Min, Max	3.7, 7.4	3.5, 31.3+	19.8+, 22.9+	3.5, 31.3+
Landmark Analysis of DOR Survival Probability by KM (95% CI)				
≥ 6 Months	50.0 (0.0, 100.0)	50.0 (0.0, 100.0)	100.0 (100.0, 100.0)	66.7 (28.9, 100.0)
≥ 9 Months	NE	50.0 (0.0, 100.0)	100.0 (100.0, 100.0)	50.0 (10.0, 90.0)
≥ 12 Months	NE	50.0 (0.0, 100.0)	100.0 (100.0, 100.0)	50.0 (10.0, 90.0)
≥ 18 Months	NE	50.0 (0.0, 100.0)	100.0 (100.0, 100.0)	50.0 (10.0, 90.0)
≥ 24 Months	NE	50.0 (0.0, 100.0)	NE	50.0 (10.0, 90.0)
Follow-Up Time (Months)				
Median	NE	31.34	21.37	22.90

Abbreviations: BOR = best overall response; CBR = clinical benefit rate; CR = complete response; DOR = duration of response; KM = Kaplan-Meier; NE = not evaluable; ORR = objective response rate; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease; TTR = time to response; + = censored.
Notes: TKI-Pretreated Subjects includes expansion cohorts EXP-2, EXP-3, and EXP-4. Percentages are based on the number of subjects in the Efficacy Analysis set, with the exception of DOR. DOR is only calculated for the subgroup of subjects with a confirmed objective tumor response (PR or CR). CR/PR must be confirmed with a repeat radiological assessment ≥ 4 weeks immediately after first reported CR/PR. 95% CIs for ORR and CBR are based on the Clopper-Pearson Exact method. Survival probabilities by KM will be calculated using the Greenwood variance estimate. Subjects with missing subgroup are not included in the analysis.
Source: M5.3.5.2-4 TRIDENT-1 P2 CSR Addendum 01, Table 14.2.1.9.2

7 参考文献

なし